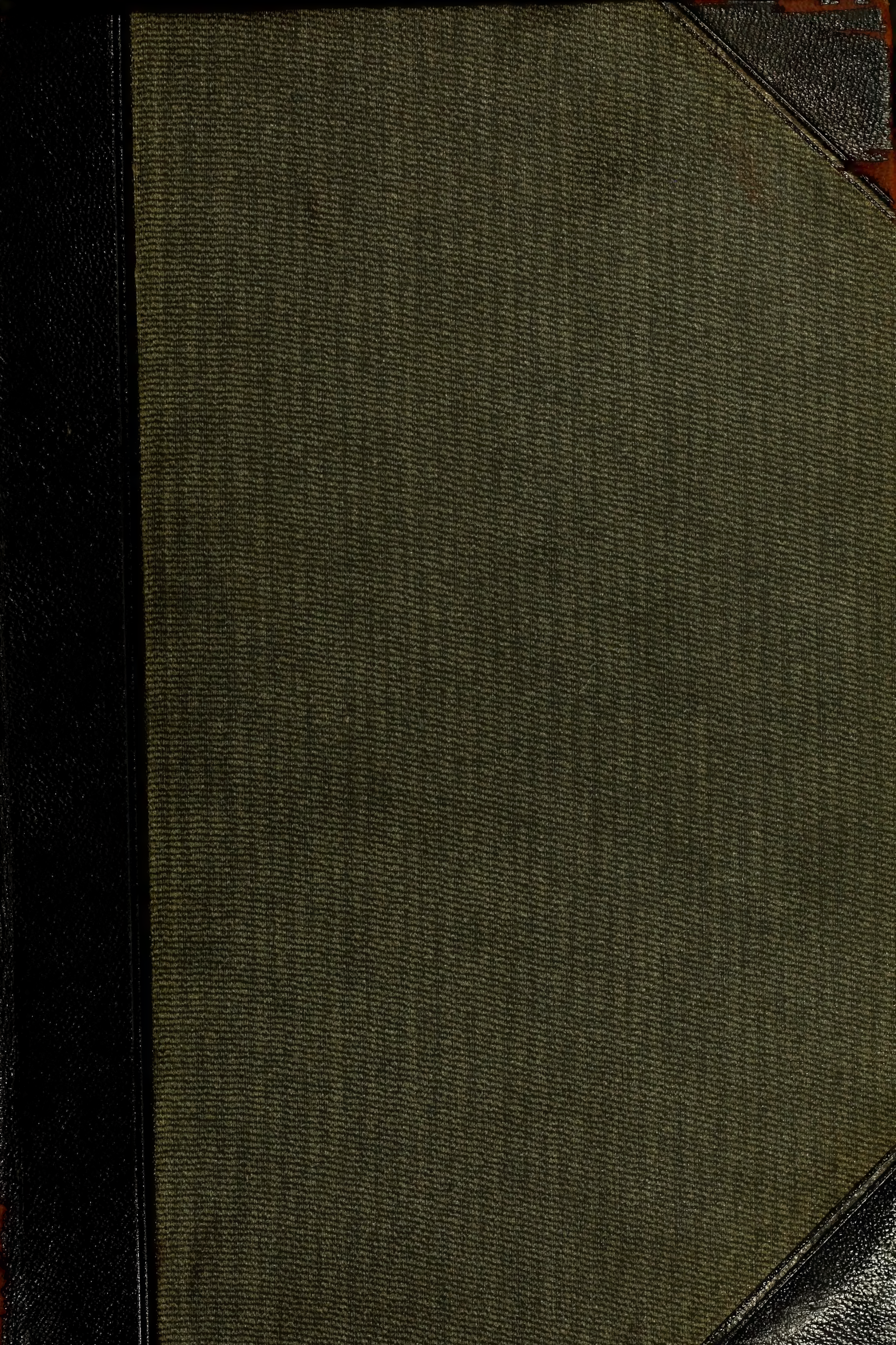
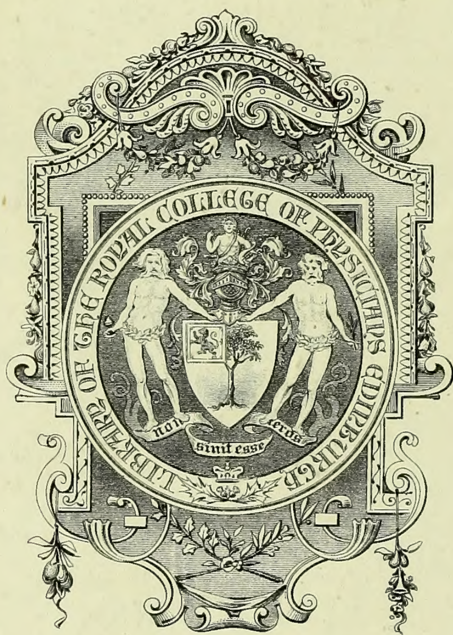



LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH
non sinit esse feros



Handbuch der pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin; Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M.; Geh. Hofrat Prof. Dr. **Th. Axenfeld**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest; Stabsarzt Dr. **Walter Bierast**, Halle a. S.; Stabsarzt Dr. **Boehncke**, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. **J. Bongert**, Berlin; Dr. **H. Braun**, Berlin; Prof. Dr. **C. Bruck**, Breslau; Prof. Dr. **H. Bruns**, Gelsenkirchen; Prof. Dr. **E. Bürgi**, Bern; Prof. Dr. **Buschke**, Berlin; Prof. Dr. **Calmette**, Lille; Ober-Tierarzt Dr. **S. Carl**, Karlsruhe i. B.; Dr. **H. Carrière**, Bern; Prof. Dr. **M. Casper**, Breslau; Prof. Dr. **H. Conradi**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. **Dieudonné**, München; Privat-Dozent Regimentsarzt Dr. **R. Doerr**, Wien; Prof. Dr. **F. Doflein**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **Dujardin-Beaumetz**, Paris; Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **van Ermengem**, Gent (Belgien); Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. **M. Ficker**, Berlin; Stabsarzt Dr. **W. Fornet**, Berlin-Halensee; Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin; Prof. Dr. **U. Friedemann**, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. **Fülleborn**, Hamburg; Dr. **H. A. Gins**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Fr. Glage**, Hamburg; Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien; Prof. Dr. **Gougerot**, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. **Haendel**, Berlin; Prof. Dr. **M. Hahn**, Freiburg i. Br.; Dr. **Hallwachs**, Zeven; Prof. Dr. **M. Hartmann**, Berlin; Dr. **O. Hartoch**, St. Petersburg-Bern; Privat-Dozent Dr. **O. Heller**, Dresden; Oberstabsarzt Dr. **Hetsch**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **B. Heymann**, Berlin; Prof. Dr. **von Hibler †**, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. **Hübener**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Hutyra**, Budapest; Prof. Dr. **M. Jacoby**, Berlin; Prof. Dr. **Jadassohn**, Bern; Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen; Prof. Dr. **G. Jochmann**, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden; Dr. **Victor Jollos**, München; Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien; Dr. **Fr. Keysser**, Berlin; Prof. Dr. **Kitt**, München; Prof. Dr. **Josef Koch**, Berlin; Dr. **Otto Köhler**, München; Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern; Prof. Dr. **H. Kossel**, Heidelberg; Prof. Dr. **R. Kraus**, Wien; Dr. **Krumbein**, Bern; Prof. Dr. **E. Küster**, Freiburg i. Br.; Stabsarzt Dr. **Kutscher**, Berlin; Prof. Dr. **K. Landsteiner**, Wien; Dr. **Lange**, Berlin; Prof. Dr. **O. Lentz**, Saarbrücken; Dr. **J. Leuchs**, Würzburg; Prof. Dr. **W. von Lingelsheim**, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. **B. Lipschütz**, Wien; Dr. **E. Loewenstein**, Wien; Dr. **Loewenthal**, Berlin; Prof. Dr. **A. Looss**, Cairo; Prof. Dr. **A. Lustig**, Florenz; Dr. **Martin Mayer**, Hamburg; Prof. Dr. **El. Metschnikoff**, Paris; Dr. **K. F. Meyer**, Philadelphia; Prof. Dr. **G. Michaelis**, Berlin; Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. **Mühlens**, Hamburg; Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **von Ostertag**, Berlin; Physikus Dr. **M. Otto**, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. **R. Otto**, Hannover; Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien; Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig; Prof. Dr. **Ernst P. Pick**, Wien; Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg; Dr. **Kurt Poppe**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Prausnitz**, Breslau; Prof. Dr. **H. Preisz**, Budapest; Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram**, Wien; Dr. **H. Reiter**, Berlin; Dr. **Hans Ritz**, Frankfurt a. M.; Priv.-Doz. Dr. **M. Rothermundt**, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel; Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Scheller**, Breslau; Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin; Prof. Dr. **M. Schlegel**, Freiburg i. Br.; Priv.-Doz. Dr. **W. Schürmann**, Bern; Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Stäubli**, Basel; Dr. **Steffenhagen**, Berlin; Dr. **Robert Stein**, Wien; Dr. **Titze**, Berlin; Dr. **E. Tomarkin**, Bern; Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Straßburg i. E.; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. von Wassermann**, Berlin; Dr. **M. Wassermann**, Berlin; Prof. Dr. **W. Weichardt**, Erlangen; Dr. **Weinberg**, Paris; Dr. **von Werdt**, Innsbruck; Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **E. Wernicke**, Posen; Prof. Dr. **A. Wladimiroff**, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. **Zwick**, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

Zweite vermehrte Auflage

Fünfter Band

Mit 26 Tafeln und 127 Abbildungen im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1913

Inhaltsverzeichnis.

Kapitel		Seite
I.	H. C. Plaut, Die Hyphenpilze oder Eumyceten. (Mit 7 Tafeln und 66 Figuren im Text.)	1
II.	A. Buschke, Die Sproßpilze. (Mit 2 Tafeln und 9 Figuren im Text.)	155
III.	H. Gougerot, Die Sporotrichosen. (Mit 30 Figuren auf 2 Tafeln und im Text.)	211
IV.	Petruschky, Die pathogenen Trichomyceten und Trichobakterien. Streptothrix, Cladothrix, Leptothrix. (Mit 1 Tafel.)	267
V.	M. Schlegel, Aktinomykose. (Mit 16 Figuren im Text.)	301
VI.	V. Babes, Der Madurafuß. (Mit 3 farbigen Tafeln und 1 Figur im Text.)	365
VII.	G. Cornet und H. Kossel, Tuberkulose. Erster Teil: Die Tuberkelbacillen. (Mit 2 Farbentafeln.)	391
	Zweiter Teil. Tuberkulose. (Mit 3 Figuren im Text.)	481
VIII.	E. Löwenstein, Die Anwendung des Tuberkulins beim Menschen. (Mit 1 Figur im Text.)	549
IX.	E. Löwenstein, Tuberkulose-Immunität.	660
X.	W. Zwick und C. Titze, Die Tuberkulinimpfung bei Haustieren und die Schutzimpfung gegen die Rindertuberkulose.	703
XI.	E. Küster, Die Kaltblütertuberkulose. (Mit 2 Tafeln.)	746
XII.	K. Poppe, Pseudotuberkulose.	775
XIII.	J. Jadassohn, Lepra. (Mit 3 Tafeln.)	771
XIV.	M. Neisser und H. A. Gins, Ueber Diphtherie.	931
XV.	H. A. Gins, Bacillus fusiformis.	1003
XVI.	E. Wernicke, Die Immunität bei Diphtherie. (Mit 5 Figuren im Text.)	1011
XVII.	A. Wladimiroff, Malleus.	1063
XVIII.	O. Heller und E. Lepère, Bacillus pyocyaneus.	1185
XIX.	Robert Otto Stein, Ulcus molle. (Mit 3 Tafeln.)	1218
XX.	Victor Babes, Das Rhinosklerom (Sklerom). (Mit 1 Tafel und 2 Figuren im Text.)	1237
XXI.	R. Scheller, Die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien. (Mit 8 Figuren im Text.)	1257
	Register	1325

I.

Die Hyphenpilze oder Eumyceten.

Von

Dr. phil. et med. **H. C. Plaut**
in Hamburg.

Mit 7 Tafeln und 66 Figuren im Text.

Allgemeines über Fadenpilze.

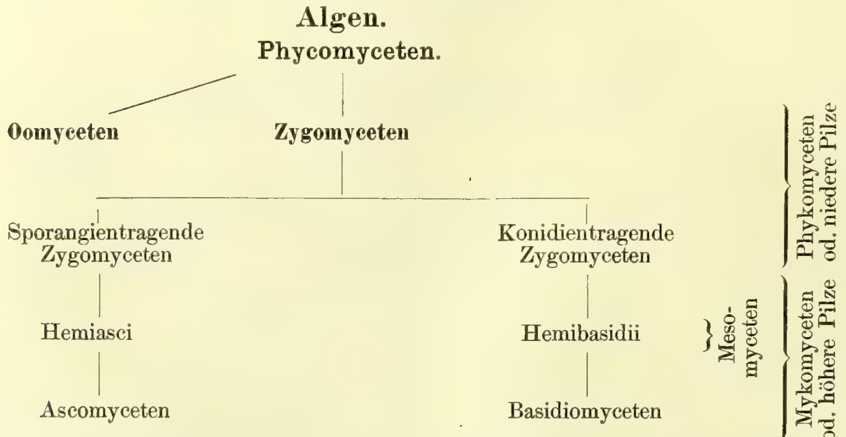
Unter Pilzen versteht man im allgemeinen alle chlorophyllosen pflanzlichen Lebewesen, welche nicht Kohlensäure assimilieren können und deshalb auf saprophytisches oder parasitierendes Dasein angewiesen sind. Unter Pilzen im engeren Sinne werden diejenigen chlorophyllosen Gewächse zusammengefaßt, die als vegetatives Organ ein Mycel bilden. Nur mit diesen, die man im Gegensatz zu den ersteren: Myceten, Eumyceten nennt, haben wir uns im vorliegenden Kapitel zu beschäftigen.

Um eine allgemeine Uebersicht (s. S. 15) zu haben, ist es zwar zweckmäßig, sich an das System der Pflanzen zu halten, aber bei der Einteilung des hier abzuhandelnden, sehr begrenzten Gebietes aus der Pilzlehre, kann man sich nicht an ein solches binden, da zahlreiche Arten darin nicht untergebracht werden können, deren Verwandtschaft zu den bekannten im System man noch nicht kennt, und in pathogener Beziehung sich nahestehende Pilze in ihrer Stellung weit voneinander getrennt werden müßten.

Die Eumyceten zerfallen nach Brefeld in zwei große Hauptabteilungen, in die Phycomyceten oder Algenpilze und in die Mycomyceten oder höheren Pilze. Die ersteren stehen ihrer inneren Verwandtschaft nach den Algen nahe, bilden wie diese septenloses Mycel und geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzungsorgane. Man unterscheidet bei ihnen zwei Reihen: die Oomyceten und die Zygomyceten. An die Zygomyceten schließen sich die übrigen höheren Pilze an, und zwar an die Sporangien tragenden Formen die ascusähnliche Sporangien tragenden Hemiasci, und endigen in den völlig gesetzmäßig bestimmten Ascomyceten. An die Konidien tragenden Zygomyceten schließen sich die mit basidienähnlichen Konidienträgern ausgestatteten Hemibasidien an und endigen in den gleichfalls völlig fest charakterisierten Basidiomyceten. Für diejenigen Repräsentanten, deren systematische Stellung noch nicht erforscht ist, hat man die Klasse der Fungi imperfecti geschaffen und faßt darunter diejenigen niedern Eumyceten zusammen, deren verwandtschaftliche Beziehungen zu höheren Arten man noch nicht

kennt, denen aber als gemeinsamer Entwickelungstypus die Eigenschaft zukommt, externe Sporen zu produzieren. Die Franzosen nennen die Fungi imperfecti Mucedineen.

Zur besseren Uebersicht diene folgendes Schema:



Dieses Einteilungsprinzip liegt dem jetzt anerkannten Brefeldschen System der Pilze zugrunde. (Näheres siehe bei Brefeld[4] und Engler-Prantl[21].)

Dem Zweck dieses Handbuchs entspricht es nicht, systematische Details zu geben. Ueberhaupt möchte der Verfasser Medizinern und Bakteriologen raten, die näheren Bestimmungsarbeiten, besonders die Bestimmung der Schimmelpilze, den Spezialpilzforschern zu überlassen und sich auf die Reinzucht und Infektionsversuche zu beschränken. Selbst beim größten Aufwand von Mühe und Zeit ist es ganz unmöglich für den Nichtfachmann, die richtige Art zu bestimmen. Auch für die Pilzforscher ist die Bestimmung keine kleine Arbeit und häufig genug können nur Wahrscheinlichkeitsdiagnosen gefällt werden, besonders wenn die Verschickung des Materials unzweckmäßig geschieht. Beim Versand des noch nicht reingezüchteten infizierten Materials ist darauf zu achten, daß die Versandgläser steril sind, daß der Inhalt vor Vertrocknung geschützt wird, und daß man möglichst viel sendet. Kulturen dürfen nicht auf zu weichem Material versandt werden, und nicht in Erlenmeyerschen Kolben, sondern in Reagenzgläsern mit Gummikappe.

Die meisten der hier zu besprechenden Pilzarten gehören zu den eigentlichen Schimmelpilzen, deren morphologischer und physiologischer Beschreibung, aber nur soweit sie zum Verständnis der folgenden Kapitel unbedingt nötig ist, wir uns nun zuwenden wollen.

Morphologisches.

Man hat bei den niederen Pilzen zwischen dem vegetativen und dem fruktifizierenden Mycelteil zu unterscheiden.

1. Das typische Mycel.

Die erste Mycelanlage entsteht durch Keimen einer Spore (Fig. 1, A, B, C). Nach Verlängerung des Keimschlauches bilden Basidiomyceten und Ascomyceten (Aspergillus, Penicillium) und viele Mucedineen, z. B. Monilien, Favuspilze, Trichophytonpilze etc., Septen (Fig. 1, D, *s*), die Phycomyceten, z. B. Mucorarten, nicht oder erst später bei der Fruchtanlage. Der der Spore zunächst gelegene Teil (Binnenzelle) (Fig. 1, E, *b*) wächst nicht weiter, sondern nur die peripher abgegrenzte Scheitelzelle (Fig. 1, E, *e*). Die dann weiter abgewandten Mycelzweige bilden je nach der Lage, die sie zum Nährsubstrat einnehmen,

Boden- oder Nährmycel, Flächen- oder Luftmycel. In Flüssigkeiten oder Gallerte: Kugelmycelien.

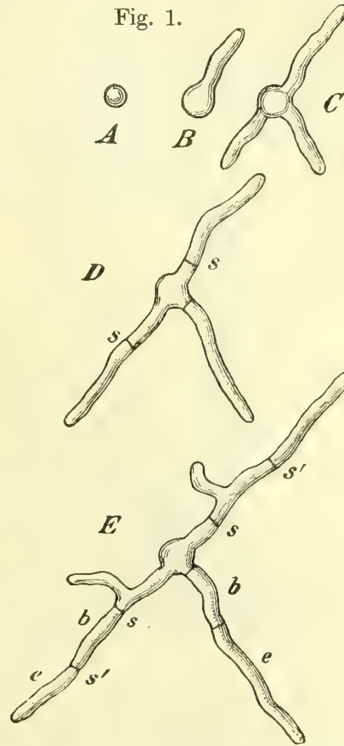


Fig. 1. Konidienkeimung und Anfang der Mycelentwickelung bei Penicillium glaucum. A Konidie, B Keimschlauchbildung, C aus der Konidie sind 3 Keimschläuche hervorgegangen, D Abgrenzung des Mycels durch *s* = Septum, E bei *s'* neues Septum, bei *b* Binnenzelle, bei *e* Scheitelzelle. Nach ZOPF[28], S. 4.

2. Das Sproßmycel.

Wenn statt des auskeimenden und sich verlängernden Mycelschlauches Ausstülpungen entstehen, die sich in der Folge zu einem der Mutterzelle ähnlichen oder gleichen Gebilde entwickeln, so reden wir von Sprossung. Die Ausstülpung heißt Sproß, je nach der Gestalt Kurz- oder Langsproß, ein System dieser Sprossen, Sproßverband (Fig. 2). Sproßmycelien bilden sehr viele Eumyceten aus, einige unter normalen, andere unter anormalen oder besonderen Bedingungen. Diejenigen Arten, welche vorzugsweise unter normalen Bedingungen sich durch Sprossung fortpflanzen, nennt man Sproßpilze, auch wohl Hefepilze. Zu denjenigen Arten, welche unter normalen Bedingungen neben dem Sproßmycel auch noch typisches Mycel bilden, gehören die sogenannten wilden Hefen, die man auch als Oidien oder Monilien bezeichnet und zu denjenigen,

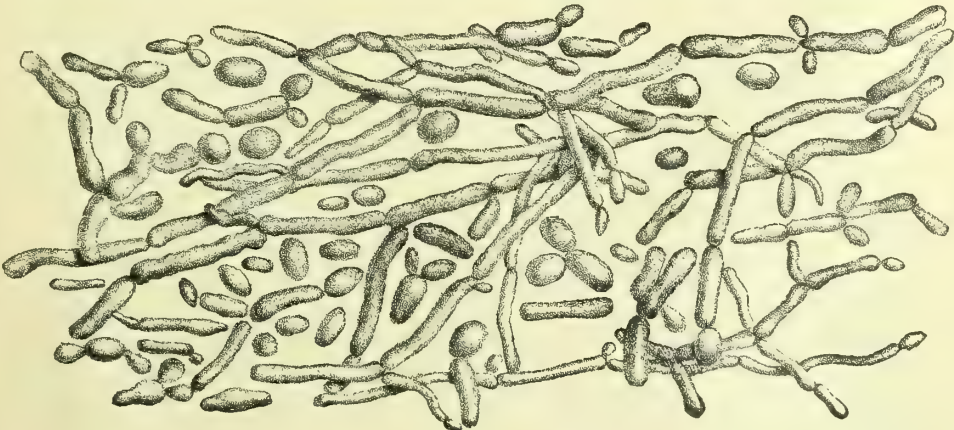


Fig. 2. Sproßmycel (Saccharomyces Pastorianus III. HANSEN), JÖRGENSEN[11], S. 214.

die für gewöhnlich typisches, unter anormalen Bedingungen aber Sproßmycel bilden, viele Mucorarten und andere Schimmelpilze im engeren Sinne, auch viele Basidiomyceten.

Das typische Mycel kann sehr verschiedene Beschaffenheit haben. Jung ist es frei von gröberen Einlagerungen, durchsichtig, zart. Wenn es älter wird, erscheinen die doppelten Konturen deutlicher, die Einlagerungen treten hervor. Bei zu starker Ernährung des Mycels kommt es an verschiedenen Stellen zu bauchigen Hervorwölbungen auch am Ende des Fadens, die Fruktifikationsanlagen vortäuschen können (Fig. 3). An solchen Stellen finden oft Protoplasmaanhäufungen und -austritte statt (Fig. 4). Diese werden manchmal durch eine deutliche Membran zusammengehalten (Fig. 3 und 5 *a*), manchmal sind sie frei (Fig. 5 *b*). Sie sind meist intensiver gefärbt, als das Protoplasma in den Zellen und von Chlamydosporen (s. d.) ohne längere Beobachtung nicht unterscheidbar.

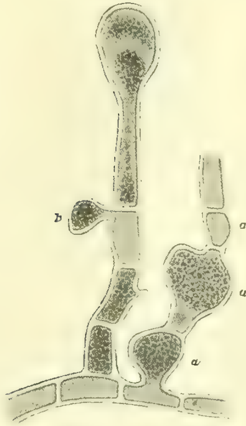


Fig. 3.



Fig. 4.

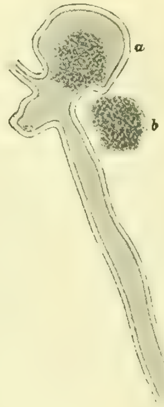


Fig. 5.

Fig. 3. Mycel von Favus. Bei *a* bauchige Hervorwölbungen, teilweise mit Membran versehen, bei *b* Abschnürung einer Seitenknospe.

Fig. 4. Mycel von Favus. Protoplasmaaustritt aus einer kugeligen Endanschwellung (Kràlsches gelbes Körperchen).

Fig. 5. Mycel von Favus. Bei *b* freie Protoplasmamasse.

Als Gegenstück kommen bei schlechter Ernährung, ausgenutztem Nährboden, sogen. sterile Hyphen zur Beobachtung. Lang aufgeschossene, dünne mit wenig Seitenzweigen versehene Fäden, geradezu langen Frauenhaaren ähnlich.

Von Mycelienbildungen sind bekannt Saugorgane, Kletter- und Haftorgane, Schlingen, Sklerotien, Mycelstränge und Häute:

Saugorgane oder Haustorien kommen bei vielen parasitischen Pilzen zur Beobachtung und dienen teils zum Festhalten, teils zur Nahrungsaufnahme.

Kletter- und Haftorgane werden wir bei den Mucorineen und bei Piedra kennen lernen. Diese Klettermycelien bestehen aus Stolonen, d. h. unverzweigten, langen, oft weithin sich erstreckenden bogigen Fäden, die, wo sie den Nährboden berühren, sogen. Rhizoïden bilden, d. i. ein Wurzelsystem, bestehend aus Fädchen mit zugehörigen Appressorien, die, den Saugballen an den Füßen der Laubfrösche vergleichbar, dazu befähigt sind, auch an den glättesten Flächen emporklimmen zu helfen (Fig. 6 und 7).

Sklerotien nennt man festgefügte Mycelbildungen von pseudoparenchymartiger Zusammensetzung, also mit fester Rinde versehene Körper, welche zum Aufspeichern gewisser Reservestoffe dienen und nach einer Ruhepause auskeimen können. Bekanntes Beispiel: Secale cornutum.

Mycelstränge und Mycelhäute bilden die unter dem vulgären Namen „Schwämme" bekannten großen Pilze der Wiesen und Wälder: Wir begegnen

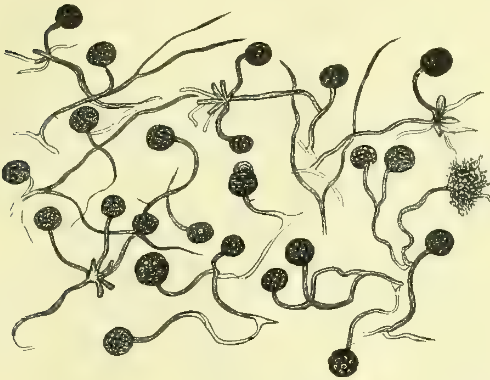


Fig. 6. Mucor rhizopodiformis mit verzweigten Rhizoiden. Nach LICHTHEIM.



Fig. 7. Appressorium bei Piedra.

ihnen nur bei Penicillium, wo Strangbildung (Coremium) vorkommt bei Soor (s. Fig. 31) und bei Verticillium (s. Fig. 26).

Fruktifizierender Teil des Mycels.

Am Mycel macht sich der Beginn der Fruchtanlage durch gewisse morphologische Differenzierungen kenntlich. Zunächst findet Anhäufung von Protoplasma an verschiedenen Stellen der Mycelien statt, einige Fäden erscheinen prall mit den körnigen Massen gefüllt, andere leer, unscheinbar. Ist das Protoplasma gefärbt, so erkennt man oft schon makroskopisch an der verschiedenen Farbe des Mycelrasens, daß eine Fruktifizierung im Beginn ist. Nach der Fruktifikation sind derartige Stellen sehr häufig besonders stark gefärbt oder auch sonstwie von den übrigen Rasen unterscheidbar, sie sind gekörnt oder fein punktiert oder sammetähnlich usw. An solchen Stellen muß man also die Fruktifikation behufs mikroskopischer Untersuchung mit schwachem System aufsuchen. Daß die Bildung der Fruktifikation mit der Erschöpfung des Nährbodens immer zusammenfallen müsse, entspricht nicht meinen Beobachtungen. Es liegt vielmehr gewöhnlich so, daß die einzelnen Pilzarten eine ganz bestimmte Zeit nach der Keimung die Fruktifikation beginnen, ohne Rücksicht auf den Nährboden. Bei ungenügendem Nährmaterial findet die Fruktifikation häufig nur rudimentär statt. Die Zeit ist hauptsächlich abhängig von der Temperatur und von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft, erst in zweiter Linie von der Zusammensetzung des Nährbodens.

Die Fruchtanlage erfolgt entweder an den Mycelästen selbst oder an eigens hierzu umgeformten Trägern. Diese unterscheiden sich von den Mycelien dadurch, daß sie ihr Spitzenwachstum einstellen, die Wachstumsrichtung ändern, andere Gestalt annehmen und Sporen bilden.

An Fruktifikationsarten unterscheiden wir:
1) Ektosporen oder Konidienbildung,
2) Endosporen oder Sporangienbildung,
3) Chlamydosporenbildung,
4) Zygosporenbildung, Oosporenbildung.

1. Ektosporen oder Konidien.

Aus einem Mycellager erhebt sich senkrecht zur Achse ein Träger und schnürt nach oben die Sporen ab. Das kann in dreierlei Weise erfolgen (Fig. 8). Entweder schnürt er die Spore an der Spitze ab, streckt sich und schnürt die zweite ab (Typus 1), oder er schnürt eine Spore ab, die dann ihrerseits wieder selbständig Sporen bildet (Typus 2) oder der ganze Sporenträger zerfällt von oben nach unten in Konidien (Typus 3). Bei dem ersten Typ ist die

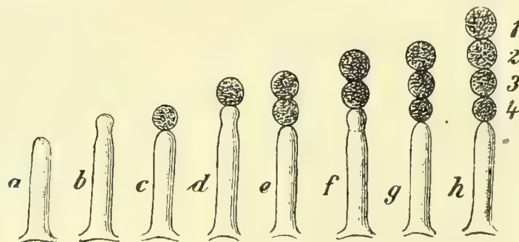


Fig. 8. Typus I. Nach Zopf, S. 29.

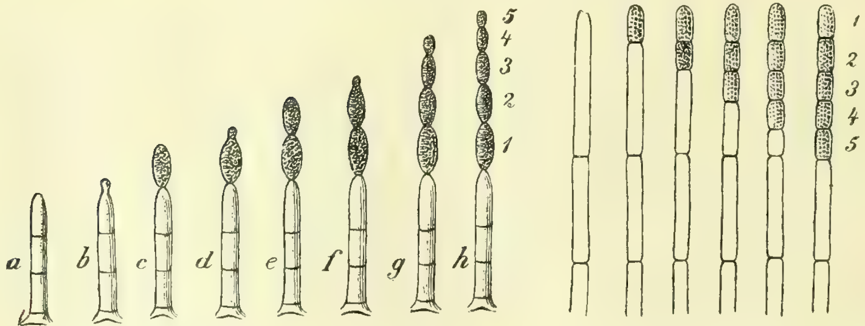


Fig. 8. Typus II. Nach Zopf, S. 29.

Fig. 8. Typus III. Nach Zopf, S. 29.

oberste Spore die größte und älteste (Penicillium), bei dem zweiten Typ die oberste die kleinste und jüngste (Hormodendron). Bei dem dritten sind die Sporen gleich groß, die oberste ist die älteste (Oidium).

Konidien können einzellig oder mehrzellig sein, sie bilden die verschiedenartigsten Gebilde, können Haare auf ihrer Membran haben und die verschiedensten Färbungen zeigen. (Beispiele von Konidien Fig. 38 und Fig. 42—45.)

Konidienträger.

Die Konidien schnüren sich, wie wir sahen, von bestimmten Mycelhyphen ab. Diese können verschiedene Gestaltungen erfahren.

Man unterscheidet zwischen fädigen Konidienträgern, Konidienbündeln, Konidienlagern und Konidienfrüchten.

Der fädige Konidienträger spielt bei der Einteilung der Hautpilze durch die französische Schule eine Hauptrolle. Man unterscheidet in den botanischen Lehrbüchern eine ganze Reihe als Traube, Aehre, unterbrochene Traube, Dolde, Köpfchen usw. Uns interessieren hier zunächst folgende: die Traube und die Acladiumform (Fig. 9).

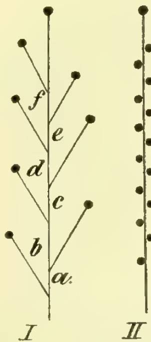


Fig. 9. I Traube. II Aehre. Nach ZOPF, S. 37.



Fig. 10. Acladium-Fruktifikation bei Microsporon (Kammzinken).

Die sogenannte Botrytisfruktifikation tritt meist in Form einer Traube auf, d. h. von dem Fruchtträger gehen abwechselnd Seitenäste ab, die an ihrer Spitze eine Spore tragen (Fig. 9, I), häufig handelt es sich auch um dichotome Konidienstände. Die Acladiumformation stellt sich als unverzweigte Aehre dar, d. h. abwechselnd entstehen am unverzweigten Konidienträger stiellose Sporen (Fig. 9 II). Ferner werden (Fig. 10) kammzinkenähnliche Gebilde tragende, also einseitig fruktifizierende Hyphen unter dem Namen Acladium begriffen. Von den Kammzinken wird eine Spore abgeschnürt oder die Zinke schnürt sich selbst ab.

Unter Basidien versteht man einzellige konidienabschnürende Seitenachsen, wenn dieselben, statt der gewöhnlichen Zellform, außergewöhnliche Gestaltung zeigen, oder, allgemeiner gesprochen, konidienabschnürende Endglieder von besonderer Form (ZOPF, S. 44).

2. Endosporen (Ascosporen).

Im Gegensatz zu den Ektosporen entstehen die Endosporen im Inneren des Mycelfadens. Diese Art Sporen hat man früher im Gegensatz zu den Konidien Gonidien genannt, es ist aber zweckmäßiger, sie als Endosporen zu bezeichnen. Die Sporenbehälter heißen Sporangien. Dieselben entstehen meist am Ende eines Fruchtträgers (Fig. 11, 2), aber auch im Verlaufe des Mycels.

Die Sporangien sind rund oder oval, seltener zylindrisch oder spindelig. Die Sporangienträger werden in derselben Weise benannt, eventuell eingeteilt,

wie wir es bei den Konidienträgern kennen gelernt haben. Die Sporangien der Ascomyceten heißen Schläuche (Asci), die Sporen derselben Ascosporen (Fig. 12).

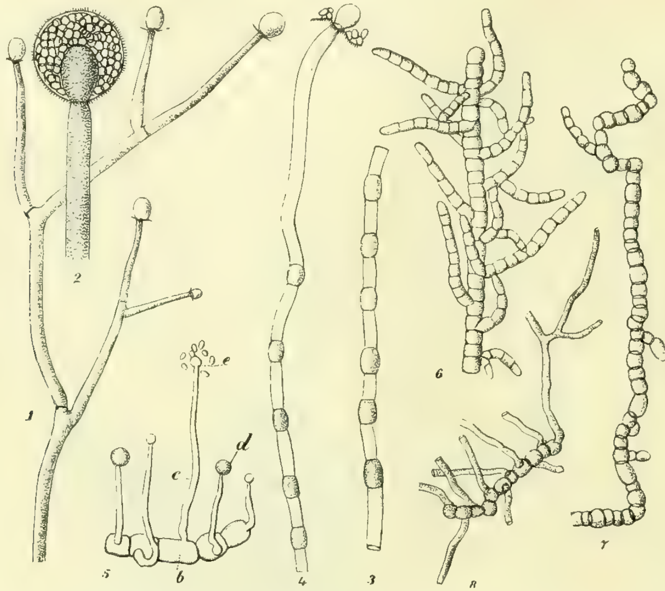


Fig. 11. Chlamydomucor racemosus, nach Brefeld. 1. Verzweigter Sporangienträger. 2. Sporangiendurchschnitt stark vergrößert (300-fach). 3. u. 4. Chlamydosporenbildung. 5. Keimende Chlamydosporen *b*, mit Sporangienträgern *c*, Sporangien *d*. Bei *e* Entleerung der Sporen. 6. Dichte Septierung. 7. Oidienzerfall. 8. Keimung der Oidien.

Askenbildung.

Unter bestimmten, noch nicht erforschten Verhältnissen bilden die Mycelien der Ascomyceten spiralige Verschlingungen (Fig. 12, A, *f*, S. T.), die sich zu Fruchtkörpern (Fig. 12, W, V u. X) differenzieren (Ascogon). Aus der Innenwand dieser Ascogonen sprossen nach dem innen befindlichen Hohlraum Schläuche mit Sporen von bestimmter Zahl (Ascosporen). Nach der Reife werden die Schlauchsporen durch Platzen des Ascogons entleert (Fig. 12, M, A).

Erste Anlagen von Ascogonen, die mit denen von Aspergillus glaucus große Aehnlichkeit haben, finden sich bei den Trichophytie-, Microsporie- und Favuspilzen (Matruchot, Bodin, Sabouraud, Plaut). Sie bleiben aber auf einer rudimendären Stufe stehen, so daß man sie nur als Erinnerung an eine früher vielleicht vorhanden gewesene höhere Entwickelung ansehen kann.

3. Chlamydosporenbildung.

Es gibt Mycelarten, welche von vornherein im Verlaufe Neigung zeigen, Anschwellungen und Auftreibungen zu bilden (Mucorarten, Favus und Microsporen). An solchen aufgebauchten Stellen werden dann häufig (nicht immer) später Chlamydosporen gebildet. Diese Bildung geht so vor sich, daß das Protoplasma auf Kosten benachbarter Zellen in andere strömt. Hier erscheint es häufiger wegen der Ansammlung intensiver gefärbt, als das übrige Protoplasma. Die protoplasmafreien Zellen zu beiden Seiten der Chlamydospore sterben dann ab und die Spore wird frei, nachdem sie gewöhnlich eine feste Membran gebildet hat. (Fig. 11 u. 13.)

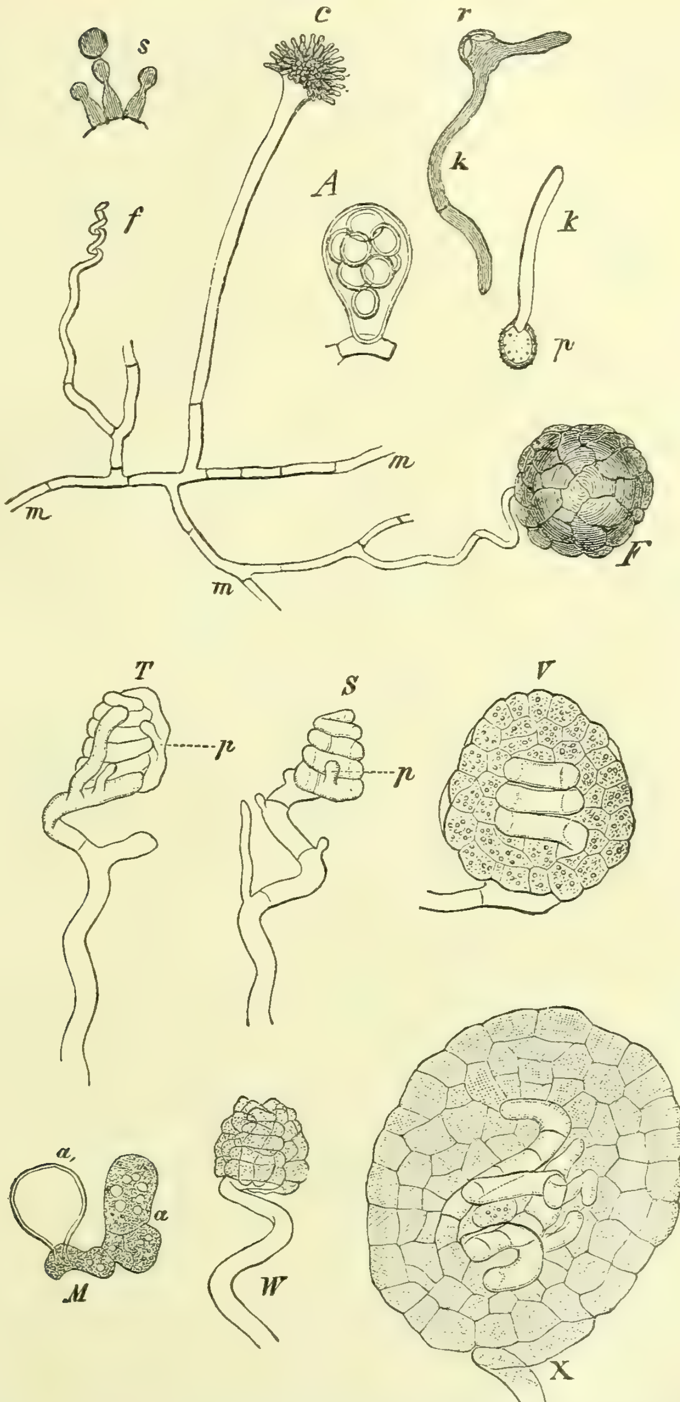


Fig. 12. Eurotium Aspergillus glaucus. Nach DE BARY. *m* Mycelfäden, *c* Konidienträger mit Sterigmen in *s* stark vergrößert. F Perithecium, *f* erste Anlage eines Ascogons, *p* keimende Konidie, *k* Keimschläuche. A Ascus. *r* Keimende Ascosporen. S Ausgebildetes Ascogon, bei *p* beginnt die Umhüllung, T älterer Zustand. W Ascogon fertig umwachsen. X u. V Längsschnitte. M zeigt einen jungen (*a*) und einen älteren (*a'*) zerplatzten Ascus (JÖRGENSEN, S. 116).

Solche Chlamydosporen können in der ersten Entwickelung leicht mit Oidienbildung (Fig. 11, 7) verwechselt werden, indes sind diese unregelmäßig geordnet, die Oidien regelmäßig. (Vergleich: Diphtheriebacillen und Streptokokken.) Die Chlamydospore enthält Fett, Glykogen und viele andere Reservestoffe. Eine besonders starke Widerstandsfähigkeit äußern Einflüssen gegenüber kommt den Chlamydosporen nicht zu. Auf anderen Nährboden gebracht, keimen einige von ihnen aus, viele zeigen sich als abgestorben.

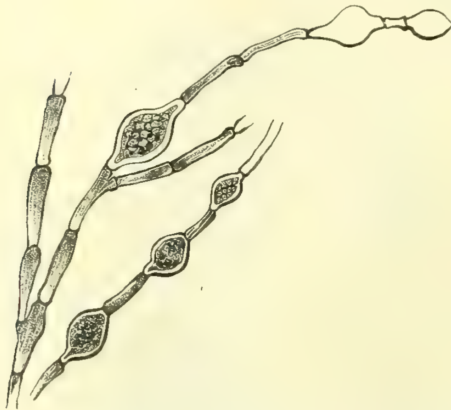


Fig. 13. Mycel von Microsporon. Vollendete Chlamydosporenbildung.

Geschlechtliche Sporenbildung.

Die bisher betrachteten Formen von Fruktifikation waren ungeschlechtlich. Geschlechtliche Formen kommen nur bei den Algenpilzen vor. Man unterscheidet Oosporen- und Zygosporenbildung.

Bei den Oosporen fließt der Inhalt der männlichen Zelle (Antheridium) in die weibliche (Oogonium) ganz oder teilweise über und bildet da Oosporen oder Oosporangien. Die in den letzteren nach der Reife gebildeten Sporen werden als Zoosporen bezeichnet.

Bei der Zygosporenbildung wachsen sich zwei gleichgestaltete keulenartige Zellen entgegen (kein morphologischer Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Zelle), septen sich ab und bilden nach Auflösung der Seitenhyphen eine mit dicker Membran versehene Zygospore, die auf günstigem Nährboden dann wieder auskeimt. Folgt keine Konjugation, so spricht man von Azygosporen.

Pleomorphie und Polymorphismus.

Unter Pleomorphie versteht man die Fähigkeit der meisten Pilzspecies, mehr als zwei der eben beschriebenen Fruktifikationsarten zu bilden.

Es gibt auch Pilze, die nur eine Fruktifikation bilden können, z. B. die Trüffel, diese nennt man monomorph, andere zwei Arten, z. B. Penicillium, das Konidien und Schlauchfrüchte produziert, diese nennt man dimorph.

In früherer Zeit kannte man diese Fähigkeit der Pilze nicht und beschrieb viele Fruktifikationen als Species sui generis. Erst die Untersuchungen von Tulasne, Kühn, de Bary, Fuckel, Zopf, Brefeld, Eidam, Schröter u. a. haben diesen Irrtum beseitigt.

Einige pleomorphe Arten bedürfen zur Ausbildung einer bestimmten Fruktifikation eines Wirts- oder Substratwechsels, z. B. Getreiderost bildet seine Aecidien nur auf Berberitze, während die Uredo- und Teleutosporenform nur auf Gräsern entstehen kann.

Unter Polymorphismus versteht man die Eigenschaft sehr vieler Pilzarten, auf Aenderung der Lebensbedingungen durch Aenderung der Form und Eigenschaften zu reagieren. Die einmal angenommenen Formen und Eigenschaften besitzen eine gewisse Konstanz

und werden häufig viele Generationen weit vererbt. Man nennt so entstandene Formen Varietäten. Besonders tritt der Polymorphismus, wie begreiflich, bei Wirtswechsel in Erscheinung; so kommt es, daß dieselben pathogenen Pilze von Mensch und Tier und der Tiere untereinander sich in der Form und den Eigenschaften häufig sehr voneinander unterscheiden.

Vielen von den Pilzen, mit denen wir uns zu beschäftigen haben werden, ist ein sehr hochgradiger Polymorphismus eigen.

Physiologisches.

Die Pilzzelle besteht aus Membran, Cytoplasma und Kern.

Die Membran, die morphologisch sehr vielgestaltig sein kann (Verdickungen, Tüpfelungen, Warzenbildung, Faltungen etc.), besteht aus reiner Cellulose (Cellulosereaktion gebend), Fungin (keine Cellulosereaktion gebend), oder aus Cellulose und einem chitinähnlichen Körper (v. Wisselink, zit. nach Lafar[15]).

Das Cytoplasma wird von einem Primordialschlauch eingefaßt. Es enthält Vakuolentröpfchen, Kristalloide, Cellulinkörper, Fibrosinkörper, Fette, Farbstoffe und Harze, keine Stärke. Der Zellkern enthält Nuklein und ist von wechselnder Größe. Die Vermehrung geschieht entweder direkt oder durch Karyokinese.

Ernährung der Pilze.

Die Eumyceten bestehen, wie alle anderen Pflanzen, aus anorganischen und organischen Bestandteilen.

Von anorganischen Stoffen kommen vor:

Phosphor, Kali, Chlor, Schwefel, Silicium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Mangan, Aluminium, Zink und Lithium.

Kali und Phosphor sind sehr wichtige Nahrungsmittel für Pilze, da ein Viertel bis zur Hälfte und mehr ihrer Asche aus Kali resp. aus Phosphorsäure besteht. Kali kann durch Natrium nicht ersetzt werden (W. Beneke und E. Günther), auch nicht durch Cäsium, betreffs des Rubidiums sind noch die Ansichten geteilt (O. Löw und die oben erwähnten). Magnesium ist entgegen früheren Anschauungen ein notwendiges und unentbehrliches Nahrungsmittel (Winogradsky, Adolf Mayer, H. Molisch). Es kommt in sehr verschiedenen Mengen in den Pilzen vor, nach Zopf durchschnittlich zu 2 Proz. Eine Vertretung des Magnesiums durch Calcium, Baryum, Strontium, Beryllium, Zink und Cadmium ist nicht möglich. Eisen scheint gleichfalls unentbehrlich, der exakte Beweis steht aber noch dahin, da es mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, völlig eisenfreie Nährböden herzustellen. Zink und Lithium gelten als Reizmittel, nicht als Nahrung. Schwefel ist wohl unentbehrlich, weil er beim Aufbau der Eiweißstoffe eine sehr wichtige Rolle spielt, er kann nicht durch Selen ersetzt werden. Mangan spielt eine wichtige Rolle in den Oxydationsvorgängen mancher Pilzarten und kann gleichfalls nicht ersetzt werden. (Lafar[15] S. 401 ff.)

Von organischen Verbindungen wurden sehr zahlreiche schon in den Pilzen nachgewiesen. Zopf führt folgende an:

1. Kohlenhydrate (Zuckerarten, Traubenzucker, Cellulosen, Hemicellulosen, Glykogen, Gummiarten, Mannit, Inosit usw.), 2. Pflanzensäuren (Oxalsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Ameisensäure, Sklerotinsäure, Sphazelinsäure usw.), 3. Aromatische Säuren, 4. Fette, 5. Aetherische Oele, 6. Harze, 7. Farbstoffe, 8. Glykoside, 9. Emulsin, 10. Alkaloide (Ergotin, Trimethylamin, Muskarin usw.), 11. Gallenstoffe, 12. Eiweißstoffe (Peptone, Eiweiß).

Von diesen organischen Verbindungen sind als Nahrung für die Pilze natürlich sowohl die stickstoff- als auch die kohlenstoffhaltigen notwendig. Kohlenstoff können die Pilze aus fast allen löslichen Kohlenstoffverbindungen nehmen, die nicht sehr giftig für sie wirken. Indessen werden auch direkte Pilzgifte in sehr starker Verdünnung von den Schimmelpilzen als Nahrung verbraucht, z. B. Phenole.

Nach der Ernährungstüchtigkeit hat Nägeli[19] die Kohlenstoffverbindungen empirisch folgendermaßen geordnet. 1. Zuckerarten, 2. Mannit, Glyzerin, 3. Weinsäure, 4. Essigsäure, 5. Benzoesäure, 6. Phenole.

Von stickstoffhaltigen Quellen sind die löslichen Eiweißstoffe und Peptone in erster Linie zu nennen, der N-Bedarf kann auch gedeckt werden aus allen Ammoniaksalzen und salpetersauren Salzen, ebenso aus den Amiden und Aminen, nicht aus der Cyangruppe.

Außer den genannten Nährstoffen brauchen die Eumyceten noch zu ihrer normalen Entwickelung Sauerstoff, Wasser und eine gewisse Temperatur.

Was den Sauerstoff anbelangt, so ist derselbe zur Entwickelung gewisser Schimmelpilze nicht unbedingt nötig.

Trichophytie und Favuspilze wachsen z. B. unter einer Oelschicht recht gut, ebenso die pathogenen Pilze in der Niere, in der Leber usw., aber zur Fruktifikationsbildung brauchen wohl alle Arten freien Sauerstoff. Es ist hierzu jedoch nur geringe Menge notwendig. So fruktifizieren Penicillium, Mucor, Aspergillus, Favus und die Trichophytieenarten sehr schön von Deckgläschen überdeckt auf den gewöhnlichen, ganz flachen Objektträgern, wenn sie nur feucht gehalten werden. Taucht man gewisse Schimmelpilze, z. B. die Mucorarten, in gärungsfähigen Flüssigkeiten unter, so entsteht Gemmen- und Hefebildung unter Entwickelung von Kohlensäure und Alkohol.

Das Wasser ist unbedingt das unentbehrlichste Nahrungsmittel der Pilze.

Die Pilze enthalten bis 92 Proz. Wasser.

Ohne Feuchtigkeit keine Keimung, keine Mycelbildung, keine Lebensäußerung. Freilich bedürfen die Pilze geringerer Mengen zu ihrer Entwickelung, als die Spaltpilze. Sie gedeihen noch auf Medien, die nur 10 Proz. Wasser enthalten, jedoch liegt das Optimum ihres Wachstums etwa bei 80 Proz.

Die Schimmelpilzsporen enthalten im Vergleich zu anderen Mikroorganismen sehr wenig Wasser, während die vegetativen Formen nicht von der Zusammensetzung der übrigen Pilze abweichen. Sie besitzen also ein Protoplasma, das gegen äußere Einflüsse, besonders Hitze, widerstandsfähiger ist, als das Mycel.

Die Trockensubstanz der Pilze hat etwa 40 Proz. Eiweiß, 3—8 Proz. Fette, 9—15 Proz. Mannit, 1—5 Proz. Zucker, 5—10 Proz. Asche.

In den Zellmembranen der Schimmelpilze und ihrer Sporen finden sich Stoffe, die große Aehnlichkeit mit den Bestandteilen haben, die den säurefesten Bacillen die Säurefestigkeit verleihen. Sie besitzen diese Säurefestigkeit, aber in viel geringerem Grade als jene und sind auch als schwächer Gram-positiv zu bezeichnen. Gegen Antiformin besitzen sie eine große Widerstandsfähigkeit, die allerdings viel geringer ist, als die der säurefesten Bacillen.

Das Temperaturoptimum, Maximum und Minimum liegt natürlich bei den verschiedenen Pilzarten ganz verschieden.

So schwankt das Minimum z. B. zwischen 1,5 und 30° C, das Maximum liegt bei gewissen pathogenen Pilzen bei über 50° C, bei anderen bei 24° C.

Die Reaktion der Nährsubstrate schwankt gleichfalls in weiten Grenzen.

Die Schimmelpilze wachsen bekanntlich besser auf saurem Nährboden, als auf neutralem oder alkalischem, sie kommen aber auch auf alkalischem Nährboden, wenn in Reinkultur vorhanden, sehr gut fort.

Bemerkenswert ist, daß die Stoffwechselprodukte der Schimmelpilze auf konsekutive Kulturen einen günstigen, wachstumsbefördernden Einfluß ausüben (Nikitinsky[20]).

Das zerstreute Licht stört die Entwickelung der Pilze nur wenig. Einfluß auf die Ringbildung der Kulturen scheint es nach neueren Forschungen nicht zu haben (Himmelbauer). Im Sonnenlicht dagegen werden sie stark geschädigt, ebenso üben photodynamische Stoffe (Eosin, Fluorescin etc.) eine schädigende Wirkung auf Schimmel- und Hautpilze aus (Essinger[7]). Radiumstrahlen verzögern das Wachstum pathogener und nicht pathogener Schimmelpilze (Ceresoli[5]).

Ueber weitere Absterbebedingungen siehe bei den speziellen Kapiteln, über Toxinbildung siehe S. 50 u. 51. Ueber Wirkung der Schimmelpilze auf den Nährboden siehe Kruse, Allgemeine Mikrobiologie[14].

Methoden der Züchtung.

Die gewöhnlichen Schimmelpilze und die der Soorpilzgruppe angehörigen Varietäten lassen sich nach den Methoden züchten, wie sie Koch für die Bakterien ausgearbeitet hat.

Um Reinkulturen zu gewinnen, ist die Plattenmethode stets in Anwendung zu ziehen. Es erweist sich hierbei zweckmäßig, die Schimmelpilzsporen, die sehr schwer Wasser annehmen und deshalb leicht verstauben, einen Moment mit absolutem Alkohol in Berührung zu bringen und dann erst zu verarbeiten. Ihre Keimfähigkeit wird hierdurch nicht beeinflußt (Rosenbach[22]).

Als Nährsubstrat benutzt man zweckmäßig das gleiche oder ein ähnlich zusammengesetztes, wie das ursprüngliche war, auf dem der zu züchtende Pilz gefunden wurde.

Zu wissenschaftlichen Untersuchungen sind auch die bekannten Nährlösungen von Nägeli zu empfehlen, ferner Bierwürze, Molken mit Weinsäure hergestellt und dann neutralisiert, Lösungen von Glyzerin, Maltose, Traubenzucker (1—3 Proz.) mit 1 Proz. Pepton, schwach sauer, sterilisierte Milch, die gewöhnlichen Gelatinen und Agararten usw.

Um einen Pilz zur Fruktifikation zu bringen, der im Inneren eines Organs gewachsen ist, kann man neben der Anwendung der Plattenmethode noch Organstücke in feuchten Kammern auslegen, wo die Fruktifikation gewöhnlich bei Brutwärme nach 24 Stunden einzutreten pflegt.

Um nicht folgenschweren Irrtümern ausgesetzt zu sein, ist die Kenntnis der gewöhnlicheren Verunreinigungen unserer Nährböden beim Arbeiten mit den Eumyceten Erfordernis.

Einer anderen Methodik bedürfen wir, wenn wir die Erzeuger der parasitären Hautkrankheiten in Reinkultur gewinnen wollen, und zwar aus folgenden Gründen.

Die Hautpilze sind häufig mit enormen Mengen von Spaltpilzen im Krankheitsgebiet vereinigt und meist sehr in der Minderzahl diesen gegenüber. Man sieht leicht ein, daß dadurch die Trennung durch Verdünnung erschwert wird. Verdünnt man zu stark, so erhält man auf den Platten, die die Spaltpilze genügend weit voneinander getrennt enthalten, keine Fadenpilze, verdünnt man zu schwach, so bekommt man keine Reinkulturen. Dazu kommt noch, daß viele Pilzkeime, die man bei der mikroskopischen Untersuchung noch für lebensfrisch halten kann, bereits abgestorben oder doch auf unseren künstlichen Nährböden nicht mehr zur Entwickelung zu bringen sind. Aus diesen Gründen haben

viele Forscher wohl mit den gewöhnlichen Züchtungsmethoden beim Studium der Hautpilze ungenügende Resultate erhalten. Es sind deshalb schon seit langer Zeit andere Methoden üblich.

Man kann zwei Arten von Züchtungsmethoden unterscheiden, die ziemlich gleich sicher zum Ziele führen.

1. Gewinnung der Pilze durch Anwendung elektiver Nährböden (Verschiedenheit der Reaktion, Temperatur, Konsistenz, Zusätze von Kohlehydraten).

2. Gewinnung der Pilze durch Befreiung von ihren Mitparasiten, durch Anwendung von mechanischen oder chemischen Mitteln. Gewöhnlich werden beide Methoden kombiniert.

Zu der ersten Art gehören die Züchtungsmethoden der älteren Autoren wie Rindfleisch[23] und Grawitz[10], aber auch die Sabouraudsche und Unnasche Methode sind elektive Trennungsmethoden. Sabouraud[24] und Unna[26] legen kleine Bruchstückchen der Haare und Schüppchen des Krankheitsmaterials ohne vorherige Reinigung auf einen sehr kohlehydratreichen Peptonagar von saurer oder neutraler Reaktion und lassen das Material bei Zimmertemperatur auswachsen. Dann übertragen sie vom Rande auf anderen Nährboden und erhalten rasch die Riesenkulturen, die zur Bestimmung der Varietäten notwendig sind.

Da bei dieser Art, Kulturen zu gewinnen, Verunreinigungen sich einschleichen können, so kann man sie, bevor man sie als Reinkulturen betrachtet und Tierimpfungen anstellt, noch einmal durch eine Platte schicken.

Man glaube nicht, daß man in jedem Fall, z. B. von Trichophytie, nach der jetzt allgemein üblichen Sabouraudschen Züchtungsmethode zum Ziel kommt. Es gibt besonders Hauttrichophytien, deren pilzhaltige Schuppen absolut auf Maltoseagar von Sabouraudscher Zusammensetzung nicht keimen. Auch auf anderen Nährmedien gelingt dann die Züchtung häufig nicht, manchmal allerdings besser. In diesen Fällen führte manchmal meine Insitu-Methode mit nachträglicher Uebertragung der ausgewachsenen Hautschüppchen auf Nähragar zum Ziel (s. S. 15).

Die andere Art, Reinkulturen zu erhalten, besteht entweder darin, daß man das Krankheitsmaterial dadurch zum Plattenguß geeignet macht, daß man es mit Kieselgur verreibt (Král[13]), oder die Mitparasiten durch Anwendung desinfizierender Mittel, die den Eumyceten nichts oder sehr wenig anhaben, aber die Bakterien schädigen, zu schwächen oder zu vernichten sucht. Die erstere Art verdient den Vorzug, gibt aber besonders bei knappem Material aus auf voriger Seite angeführten Gründen manchmal keine Resultate. Es ist deshalb gut, wenn man bei der Züchtung der Hautpilze sich verschiedener Methoden bedient, um sicher zum Ziel zu kommen. Zur Beobachtung der Entwickelung der Pilze unter dem Mikroskop kann man die Brefeldsche Kammer benutzen; wenn es sich darum handelt, lange zu beobachten. Für gewöhnliche Fälle genügt die Methode des hängenden Tropfens (s. Methoden der Bakterienzüchtung) oder die Lindnersche: Man taucht eine gewöhnliche ausgeglühte Stahlfeder in die sporenhaltige Nährflüssigkeit und macht mit der Feder nebeneinander mehrere Striche. Jeder folgende Strich enthält weniger Sporen, der letzte oder vorletzte bei richtig gewählter Sporenmenge häufig nur einen Keim. Das Deckglas kommt auf einen hohlgeschliffenen Objektträger, dessen Höhlung einen Tropfen Wasser enthält. Ein Vaselinrand hält das Gläschen fest und schützt vor Verdunstung.

Sehr empfehlenswert zur frühzeitigen Erkennung von Sporotrichose, Hemisporose etc. ist eine von Gougerot 1906 in die Technik

eingeführte Methode „l'artifice de la coulée du pus sur le verre sec". Der Gedanke, der dieser Methode zugrunde liegt, ist alt und von Unna. Er empfahl, um die Kolonien im Wachstum mikroskopisch verfolgen zu können, schräg erstarrten Nährboden zwischen Glaswand und Nähragar zu impfen. Die Kolonie wird dann nach ihrer Entwickelung mit mittelstarken Trockensystemen durch die Glaswand hindurch betrachtet. Die Mycelien kriechen auch am Glas empor, wo kein Nährboden sich befindet, was die Exploration erleichtert. Gougerot läßt den Eiter an der Glaswand herab auf den Nährboden fließen und untersucht die entstehenden Kolonien durch die Wand des Röhrchens mit Zeiss, Objekt-B und Komp.-Ok. 8 und 12.

Um zu erkennen, ob ein Pilz noch entwickelungsfähig und auch zu Ausgangskulturen empfiehlt es sich, meine In-situ-Methode anzuwenden:

Das zu prüfende Material kommt in kleinster Menge auf einen sterilen Objektträger, der ohne weiteren Zusatz gelassen und mit sterilem Deckglas bedeckt wird. 4 Wachströpfchen halten letzteres in seiner Lage. Die kleine Kammer kommt in eine feuchte Kammer, die man in den Brutofen stellt. Nach dem 2.—3. Tage ist Wachstum vorhanden, oft schon makroskopisch wahrnehmbar. Wenn das Wachstum seinen Höhepunkt erreicht hat, kann auf geeignete Nährböden übertragen oder gefärbt und konserviert werden.

Konservierung und Färbung.

Ungefärbte Pilze werden mit Alkohol befeuchtet, dann in Glyzerin oder Kali aceticum gelegt, mit Wachsrand umgeben und mit Lackrand versehen. Instruktiver als ungefärbte Präparate sind gefärbte. Am besten eignet sich die Gramsche Methode (s. u. Bakterienmethoden). Statt des entfärbenden Alkohols verwende man aber nur Anilinöl. Eine Vorbehandlung des pilzhaltigen Gewebes mit schwacher Antiforminlösung ist für viele Fälle empfehlenswert (Plaut).

Die pathogenen Fadenpilze.

Allgemeine Uebersicht.

Unter den Eumyceten gibt es viele Arten, die auf Pflanzen schmarotzen, aber nur relativ wenige, die pathogen oder schädlich für den Menschen und die Tiere sind. Da nur die letzteren in diesem Handbuch Berücksichtigung finden werden, so können nur einige Hauptvertreter der übrigen der Vollständigkeit und der besseren Uebersicht wegen angeführt werden, und zwar nur die, welche eine gewisse Beziehung zu den menschen- oder tierpathogenen Pilzen erkennen lassen oder von allgemeinerem medizinisch-hygienischem Interesse sind. Wegen eingehenden Studiums verweise ich auf die Natürlichen Pflanzenfamilien von A. Engler & K. Prantl [6, 21] und auf die Lehrbücher von Zopf [28], Flügge [8] (1883) und Ludwig [17], nach denen ich mich auch bei der Aufstellung dieser Uebersicht hauptsächlich gerichtet habe.

Unter den **Phycomyceten** bieten die Chytridieen (deren Stellung im System noch nicht feststeht) als Vernichter vieler Algen, Pilze und niederer Wassertiere ein gewisses hygienisches Interesse, auch erzeugen die Olpidiaceen eine Krankheit des Klees und junger Kohlpflanzen. Sie stellen einzellige bauchige Organismen mit geringer oder fehlender Mycelbildung dar.

Die Peronosporaceen haben dagegen reich entwickeltes Mycel, ungeschlechtliche und geschlechtliche Fortpflanzung. Die Konidien keimen entweder aus oder werden in Wasser, Tau usw. zu Schwärmsporangien. Die geschlechtlichen Früchte entstehen im Innern der Wirte. Antheridien und Oogonien deutlich voneinander unterschieden.

Sie leben als strenge Parasiten und bringen entweder die ganze befallene Pflanze oder einzelne Organe zum Untergange. Durch Befallen wichtiger Kulturpflanzen können sie beträchtlichen Schaden stiften.

Am bekanntesten ist Phytophthora infestans, die Erzeugerin der gefürchteten Kartoffelkrankheit, die 1830 aus Chile in Deutschland mit Guano eingeschleppt worden sein soll. Früher richtete sie durch sehr ausgedehnte Epidemien ungeheuren Schaden an, jetzt nur noch in feuchten Jahren. Der Pilz bildet zunächst auf den Blättern der Nährpflanzen weiße Rasen, die die Blätter zum Absterben bringen. Die abgestorbenen Blätter sehen braun und verwelkt aus. Durch die vorzeitige Ausschaltung der wichtigen Assimilationsorgane werden natürlich die Knollen in ihrer Entwickelung gestört. Außerdem kriecht das Mycel des Pilzes noch von den Blättern und Stengeln zu den Knollen und bewirkt hier eine Trockenfäule. Die Naßfäule wird durch Buttersäurebacillen erzeugt, pflegt aber in Gemeinschaft mit der Phytophthora vorzukommen. Der Pilz überwintert in den Knollen und kommt im nächsten Jahre, wenn Feuchtigkeit seiner Entwickelung günstig ist, in den jungen Trieben wieder zum Vorschein. Von der Kartoffelkrankheit befallene Kartoffeln erzeugen bei Haustieren nach dem Genusse Krankheiten: bei Schweinen nach Haubner Verstopfung, bei Pferden Kolik und Verdauungsbeschwerden, naßfaule Kartoffeln bei Schweinen Magen- und Darmentzündung, bei Rindern gefährliche Diarrhöen.

Saprolegniaceen kommen für gewöhnlich nur auf Wasserpflanzen und toten Tieren im Wasser vor, erzeugen aber auch verheerende Krebs- und Fischseuchen. Sie haben ein Wasser- und ein Nährmycel; ersteres bildet schleimige Massen im Wasser, letzteres senkt sich in die Nährsubstrate ein und liegt auf der unteren Seite des Wassermycels. Fortpflanzung in Schwärmsporensporangien und Oosporen. Wichtig sind die Leptomitusarten, welche Verunreinigungen der Gewässer und Verstopfungen der Kanäle hervorrufen. Hierdurch entstehen häufig außerordentlich widrige Gerüche. Ferner ist die Achyla prolifera bemerkenswert, welche die sogenannte Krebspest erzeugt.

Von den **Zygomyceten** besprechen wir die Mucoraceen eingehend S. 18ff.

Die **Entomophthoreen** erzeugen Epidemien unter den Insekten. Mycel reich entwickelt, anfangs einzellig, später geteilt. Fortpflanzung durch Zygosporen, die in den Tieren gebildet werden und durch Konidien, welche an schlauchartigen Trägern, die aus den Wirten herauswuchern, abgegliedert oder geschleudert werden. Es kommen auch Azygosporen vor, über die Vuillemin[27] interessante Studien veröffentlicht hat.

Die bekannteste und wichtigste Gattung ist die die Herbstseuche der Fliegen erzeugende Empusa muscae. Das Mycel durchwächst den Körper der Stubenfliegen, sendet die oben erwähnten Träger aus den Hinterleibsringen heraus, an denen dann die Sporen entstehen, die auf weite Entfernungen hin nach der Reife abgeschleudert werden und andere Fliegen infizieren können. Das Mycel heftet die Tiere an der Unterlage an. Da die Fliegen in hygienischer und wirtschaftlicher Beziehung als Ueberträger von Infektionsstoffen und Parasiten (z. B. Tyroglyphus Megnin) als schädlich betrachtet werden müssen, so muß man die Empusa muscae als nützlichen Parasiten ansehen. Leider befällt sie auch die Schwebefliegen, welche bei der Befruchtung des Getreides eine sehr wichtige Rolle spielen.

Die Entomophthoreen leben nicht nur auf Insekten, sondern auch auf denjenigen Pflanzen, die gern von Insekten besucht werden, und kommen naturgemäß auch im Kote insektenfressender Tiere vor.

Unter den **Hemiasken** befinden sich nur pflanzliche Schmarotzer von untergeordneter Bedeutung.

Unter den **Exoasken** sind für uns vor allem die Endomycesarten von Wichtigkeit. Ludwig[17] hat früher einmal die Meinung ausgesprochen, daß Favus, Trichophytie, Soor usw. in ihrer systematischen Stellung ihrer oidienartigen Knospung wegen vielleicht hier einzureihen seien. In neuerer Zeit (1900) hat nun Vuillemin in Nancy behauptet, daß der Soorpilz ein Endomyces sei wegen Exoaskenbildung, die er in den Kulturen mitunter fand. Endomyces hat Anteil am Saft- und Pilzfluß der Bäume und lebt in Gemeinschaft mit gärenden Hefezellen und Leukonostoc Lagerheimii Ludwig meist auf Eichen*). In

*) Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die von Bonorden auf Eichenrinde gefundene Monilia candida, mit der es mir 1887 gelungen ist, Soor bei Tauben usw. zu erzeugen, in genetischem Zusammenhang mit Endomycesarten oder einem Mitparasiten dieser Pilze steht.

diesen Schleimflüssen entsteht alkoholische Gärung. Von dem Geruche der gärenden Massen werden Insekten angelockt, die nach dem Genusse derselben narkotisiert werden und zu Boden fallen.

Das ziemlich starre Mycel dieser Pilze ist reich verzweigt, meist nur auf einer Seite, wodurch es leicht erkannt wird. Fortpflanzung durch Oidienbildung, Chlamydosporen und Asken. Letztere entstehen am Ende der Fäden, wie alle Exoasken, gewöhnlich im Leukonostocschleim. Im Ascus bilden sich 4 Sporen aus.

v. Beurmann & Gougerot bezeichnen jetzt als Exascosen diejenigen Erkrankungen, die durch solche Hyphomyceten hervorgerufen werden, bei denen der Nachweis von endständigen Exoasken geführt ist. Die Gruppe umfaßt folgende Arten: Saccharomyceten (Troisier & Achalme, de Curtis etc.), Kryptococci- oder Atelossaccharomyceten (Busse-Buschke, Hudelo, Duval, Loederich), Endomyceten oder Soorpilze (Vuillemin), Zymonema (Gilchrist).

Die Taphrinearten mit dem bekannten Repräsentanten Exoascus pruni (den Narren- oder Hungerpflaumen) haben für uns wenig Interesse, dagegen müssen wir unter den **Gymnoasken** den Ktenomyces Eidam erwähnen, weil er von Matruchot & Dassonville[18] in Verbindung mit dem Microsporonpilz gebracht worden ist. Dieser sehr merkwürdige Pilz wurde von Eidam auf Rabenfedern gefunden, bildet krallenartige Haftorgane in den Mycelien, die der Verbreitung der Art dienen, aber auch kammartige Bildungen mit Konidienabschnürungen, die Aehnlichkeit mit der Acladiumformation bei Microsporon und Favus haben sollen. Da, wie meine Untersuchungen ergeben haben, Raben ihre Nester häufig aus Haaren von Rindern bauen und die Trichophytie und favusähnliche Krankheiten unter den Rindern sehr häufig sind, so ist es nicht ausgeschlossen, daß der Trichophytiepilz gelegentlich auf Raben gefunden wird. Den Pilz selbst habe ich auf Rabenfedern nicht gefunden, ihn auch nicht mehr durch Eidam erhalten können, die Abbildungen aber, die Eidam in seiner Arbeit gibt, sind in der Tat der Acladiumformation der Favusarten nicht unähnlich.

Von den **Perisporiaceen** resp. Tuberaceen besprechen wir S. 20ff. die Schimmelpilze im engern Sinne genauer: Aspergillus und Penicillium.

Bei den **Pyrenomyceten**, welche häufig saprophytisch, seltener parasitisch leben, sind die Nektrien als Brand- und Krebserzeuger der Laubbäume zu erwähnen, besonders aber Claviceps- und Cordycepsarten.

Claviceps purpurea ist die bekannteste Art. Die Infektion geschieht am Fruchtknoten des Roggens durch Schlauchsporen. Durch das Mycelwachstum wird der Fruchtknoten emporgehoben, so daß seine Reste auf dem ausgebildeten Pilzkörper zu oberst sitzen. Von den palisadenartigen Konidienträgern werden ovale Konidien seitlich gebildet, gleichzeitig eine süße, milchige Flüssigkeit abgesondert, welche der Verbreitung des Pilzes durch Insekten dient (Honigtau des Getreides). Dieser Konidienzustand des Pilzes wird Sphacelia genannt und bezeichnete früher eine besondere Art. Nachdem die Konidienbildung sich erschöpft hat, entsteht aus dem Pilzkörper durch Wachstum und Wasserverlust ein hartes, schwarzes Sclerotium, das bekannte Secale cornutum. Dasselbe besteht aus einer harten schwarzen Rinde und einem weißen Pseudoparenchym und enthält eine Menge Oele, Alkaloide und Reservestoffe. Es fällt nach der völligen Entwickelung im Herbst zu Boden und entwickelt sich erst im Frühjahr. Es wachsen aus diesem Sclerotium viele fleischrote Stiele aus, die oben ein Köpfchen bilden (Claviceps purpurea). Dieses Köpfchen enthält die Fruchtkörper, in denen die Asken ausgebildet werden, deren Sporen die Fruchtknoten der Roggenpflanzen wieder infizieren.

Das Mutterkorn erzeugt die bekannte Kriebelkrankheit bei Mensch und Tier. Durch Verbesserung der Getreidereinigungsmaschinen sind jetzt die früher durch Brot häufigen Vergiftungen bei Menschen sehr selten geworden, Vergiftungen durch minderes Schrotgetreide und Hühnerfutter bei landwirtschaftlichen Nutztieren nicht ganz selten. Symptome zeigen bei Rindern Aehnlichkeit mit Rinderpest bei akuten Vergiftungen, bei chronischen entsteht das bekannte Symptomenbild des Ergotismus gangraenosus. (Friedberger & Fröhner[9].)

Die Cordycepsarten zeigen eine ganz ähnliche Entwickelung, befallen die lebenden Insekten, Raupen, Käfer usw., töten sie durch Mycelentwickelung und machen ihre Weiterentwickelung als Saprophyten auf den Kadavern dieser Tiere durch. Am bekanntesten sind Cordyceps militaria und entomorrhiza. Hier möge auch Botrytis Bassiana erwähnt werden, der Erzeuger der Muskardine oder Calcino der Seidenraupen. Nach Ludwig wird unter diesem Namen wahrscheinlich nur eine Sammelspecies gleichgestalteter, aber zu verschiedenen Cordycepsarten gehöriger Konidienformen begriffen. Die von dem Pilze bei Lebzeiten

ergriffenen Seidenraupen werden matt und sterben. Auf ihren Kadavern entstehen dann erst die Botrytisrasen, welche die gewöhnlichen, runden oder birnförmigen Sporen abschnüren. Diese setzen sich auf der Haut der Insekten (Seidenraupen und andere Raupen, Engerlinge und Schmetterlinge) fest und senden ihre Keimschläuche in den Körper. Im Körper werden sichelförmige Sporen (Isariensporen) abgeschnürt, die im Blute und den Organen zu Mycelfäden auswachsen, die Tiere töten und sich dann weiter, wie im Anfang beschrieben, auf den Kadavern entwickeln.

Die Art der Sporenbildung hat Aehnlichkeit mit der Ektosporenbildung der Trichophytiepilze, wodurch Sabouraud veranlaßt wurde, den letzteren ihre Stellung im natürlichen System bei Botrytis anzuweisen*). Beim Menschen ist das Vorkommen einer Isariaart einmal von Schubert in der Nase beobachtet worden (s. S. 27).

Hier wäre auch Fusarium unterzubringen, weil es gleichfalls Sichelsporen und Oidiensporen bildet. Es zeichnet sich durch einen eigentümlich moschusartigen Geruch aus und bildet rötlichen Farbstoff. Dieser Moschuspilz wurde von Kitasato[12] zufällig in Pflanzeninfusen entdeckt und von Lagerheim in der Wasserleitung von Upsala in kolossaler Masse nachgewiesen. Er verunreinigt auch die Wasserleitungen in München, Würzburg und Braunschweig.

Für Warmblüter ist er nicht pathogen, wohl aber für Frösche. Bei Menschen, die in Gebäuden wohnen, in deren Nähe er in größerer Menge angehäuft ist (Mühlen), erzeugt sein Geruch Kopfweh.

Unter den **Hemibasidien** sind es die Brandpilze, welche nicht nur die Getreidearten schädigen, sondern auch Tiere krank machen können, wenn diese mit Brand befallene Futtermittel verzehren. Bei trächtigen Tieren sollen sie Abort erzeugen. Köpke beobachtete bei Rindern nach dem Genuß von mit Ustilago befallenem Futter schwere Vergiftungserscheinungen, Speichelfluß und Lähmungen.

Die Brandpilze sind zwar Parasiten, kommen aber, wie Brefelds Untersuchungen erwiesen haben, im Hefestadium auch außerhalb des Wirts als echte Saprophyten vor. In der Pflanze kommt es ausschließlich zur Bildung von Chlamydosporen, außerhalb derselben zu Konidienbildung.

Ustilago carbo verursacht den Flug- oder Staubbrand des Getreides. Er charakterisiert sich durch schwarzes Pulver (Chlamydosporen) in Hafer-, Gerste- und Weizenähren und kommt auch auf vielen Gräsern vor. Die Konidien der Ustilagineen zerfallen direkt nach dem Entstehen, während die fadenförmigen Konidien der Tilletiaarten, welche den Schmier- oder Steinbrand des Getreides (Weizen, Spelz) bedingen, stets zu zwei verbunden bleiben und erst dann sekundäre Konidien abschnüren. Der Schmierbrand zeichnet sich durch seinen, Trimethylamin gleichenden, Geruch aus und verstaubt seine Sporen nicht, weil die Körner nicht wie beim Staubbrand zerfallen.

Gegen Brand schützen sich die Landwirte durch Beizen des Saatguts mit Kupfervitriol und durch Fernhalten der Pflanzen von den Getreidefeldern, welche auch vom Brand befallen werden, besonders Quecken und Wildhafer.

Unter den **Basidiomyceten** bedingen die Rostpilze die häufigste Befallungskrankheit unserer Kulturpflanzen.

Die Uredineen schmarotzen auf vielen Phanerogamen, seltener auf Gefäßkryptogamen und bringen die befallenen Teile der Pflanzen vorzeitig zum Absterben. Diese Pilze vermehren sich durch Bildung von Konidienlagern und Früchten.

Viele Rostpilzarten machen ihre ganze Entwickelung an derselben Wirtspflanze durch, manche Arten aber bedürfen zu ihrer Ausbildung noch einer anderen.

Die bekannteste Art ist Puccina graminis, der Getreiderost. Die Konidienlager dieses Pilzes bilden auf den Getreidearten rotbraune Fleckchen unter der Epidermis, die später durchbrochen wird. Aus dem Mycel entstehen einzellig bleibende Konidienträger mit einzelligen, orangegelben Konidien, meist von birnförmiger Gestalt mit zarter aber deutlicher, getüpfelter Membran. Diese Konidien, welche sehr leicht verstauben und dadurch die enorme Infektiosität des Rostes bewirken, können nicht überwintern und heißen deshalb auch Sommersporen. Man bezeichnete sie früher als besondere Pilzart, nämlich als Uredo.

---

*) Es muß hier betont werden, daß man aus der Aehnlichkeit der Konidienbildung zweier Pilze nicht auf ihre verwandtschaftlichen Beziehungen schließen darf.

Die Lager der Teleutosporen oder Wintersporen entstehen später an den Mycelenden mitten unter den Sommersporen.

Mit Rostpilzen befallenes Futter erzeugt nach FRIEDBERGER & FRÖHNER mitunter bei Tieren Hautentzündung am Kopfe (Lippen, Backen, Lidern), Conjunctivitis, Urticaria, Stomatitis, Pharyngitis, Glossitis, Kolik, blutigen Durchfall, Hämaturie, Lähmung und Somnolenz.

Von den übrigen zu den Basidiomyceten gehörigen Pilzen wären noch der Vollständigkeit wegen die im gewöhnlichen Leben Schwämme benannten Bewohner der Wiesen, Laub- und Nadelwälder zu nennen, unter denen sich viele befinden, welche hygienisches oder medizinisches Interesse beanspruchen und endlich der Hausschwamm, der gefürchtete Zerstörer des Holz- und Mauerwerks der Gebäude.

Unter den **Fungi imperfecti** sind es zahlreiche Arten, welche entweder saprophytisch oder parasitisch Menschen, Tiere und Pflanzen befallen.

Die Einteilung dieser Klassen liegt noch sehr im Argen und ist gerade jetzt von französischen Botanikern in Angriff genommen worden (VUILLEMIN[27b u. c], MATRUCHOT, COSTATIN etc.).

Bisher bezeichnete man diejenigen Vertreter dieser Klassen, welche sich durch Sprossung fortpflanzen, schlechtweg als Blastomyceten oder auch als Oidiomyceten, die durch sie hervorgerufenen Erkrankungen als Blastomykosen oder Oidiomykosen.

DE BEURMANN & GOUGEROT (Les Exascoses, Extrait de la Tribune médicale, 7 et 14 août 1909) haben aber neuerdings mit vollem Recht diese völlig willkürliche Einteilung bemängelt und greifen diejenigen Blastomyceten heraus, bei denen der Nachweis von endständigen Exoasken gelungen ist. Die Arten dieser Gruppe s. unter Exoasken, S. 17.

Als weitere pathogene Vertreter der Fungi imperfecti zählen wir auf: die große Klasse der Monilien, welche sehr in der Natur verbreitet sind und sicher nur Konidienzustände höherer Pilze darstellen, die Hautkrankheiten erzeugenden Pilze, wie Favus, Herpes tonsurans, Pityriasis versicolor und Soor. Hierher gehören ferner Sporotrichum (nach POTRON & NOISETTE richtiger Rhinocladium) Beurmanni, bei Menschen die Sporotrichose verursachend, Hemispora stellata (DE BEURMANN, GOUGEROT, CARAVEN) bei ähnlichen Krankheitszuständen beobachtet. Ferner Discomyces Thibergii (RAVAUT & PINOY), Diskomykose, Oidium cutaneum (DE BEURMANN, GOUGEROT, VAUCHER), Oidiomykose, Mastigokladium (BLOCH & VICHER), (nach VUILLEMIN Scopulariopsis) Kladiose erzeugend, Acremonium Potronii (POTRON & NOISETTE), in den Krankheitsprodukten einer eigenartigen Affektion gefunden, welche trotz des gleichzeitig bestehenden Soors eine ätiologische Rolle gespielt zu haben scheint, und endlich Enantiothamnus Braulti (in Hautknoten gefunden). Literatur s. unter Sporotrichose.

Wir gehen auf diese wichtigen Mykosen, welche zum größten Teil erst kürzlich (1910/11) beobachtet wurden, nicht näher ein, da sie in Kapiteln gesondert von den Hyphomyceten von GOUGEROT eingehend behandelt werden, nur soll hier gesagt sein, daß man alle Ursache hat, mit der Deutung und Beurteilung neuer pathogener Mykosenerzeuger vorsichtig zu sein.

Es handelt sich meist um Krankheitstypen, die einerseits Aehnlichkeit mit Syphilis, andererseits mit Tuberkulose haben. In der Läsion: Haut, Knochen, Gelenkhöhlen sind mikroskopisch die vermeintlichen Erreger meist nur sehr schwer oder gar nicht zu finden, erst die Kultur bei Zimmertemperatur (bei Bruttemperatur wachsen einige überhaupt nicht) auf spezifischen, für die in Frage kommende Pilzklasse eingestellten Nährböden, deckt die Mykose auf. Die Pathogenität auf Tiere ist inkonstant, oft überhaupt nicht vorhanden. Allen diesen Mykosen gemein ist, daß sie durch Jodmedikation günstig beeinflußt, ja rasch geheilt werden. Das alles gibt zu denken! Man weiß längst, daß der Organismus, wenn in ihm exulzerierte Organe vorhanden sind, von der Außenwelt alle möglichen Keime aus der Klasse der Blastomyceten aufnehmen kann, die an Krankheitsstellen sich vermehren und bei der Kultur auch gefunden werden können, z. B. bei Magencarcinom. Diese Blastomyceten können, wie viele Vertreter der Fungi imperfecti, bei intravenöser Einverleibung die Versuchstiere krank machen. Um derartige Irrtümer zu vermeiden, benutzten die Autoren zwar das Phänomen der Agglutination und der Komplementfixierung mit dem Serum des Parasitenträgers. Aber auch diese Phänomene, selbst wenn sie positiv ausfallen, besagen weiter nichts, als daß der Parasitenträger agglutinierende oder immunisierende Stoffe gegen seine Parasiten gebildet hat, nicht, daß die Krankheitsprodukte, in denen die Hyphomyceten gefunden wurden, durch letztere erzeugt worden sind.

Es kann sich also ebensogut um Erkrankungen anderer Aetiologie handeln, bei denen sich die Hyphomyceten mehr zufällig als Mischinfektion eingestellt haben.

Wichtig sind diese Parasiten natürlich auch dann. Wir wissen ja gerade von den Hefepilzen, daß sie die Infektionskraft der Typhusbacillen erhöhen können. (FELIX GALL, Die Rolle der Gärungspilze in der Aetiologie des Typhus. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 61, Heft 1 u. 2, Nov. 1911.) Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß hier ähnliche Verhältnisse obwalten und das Jod wirkt vielleicht nur deshalb auf die ursprüngliche Erkrankung so günstig ein, weil es die Mischinfektion bekämpft. Weitere Forschungen, besonders auf dem Gebiete des Tierexperimentes, werden bald Klarheit schaffen, ob diesen Mykosen eine selbständige Stellung eingeräumt werden kann. Für die Sporotrichose de Beurmann kann man diese heute schon als sicher hinstellen.

Spezieller Teil.

Definition, Ursache der Pathogenität und Einteilungsprinzip der pathogenen Fadenpilze.

Pathogene Fadenpilze nennt man Pilzarten, welche pathogene Wirkung entfalten, wenn günstige Bedingungen zu ihrer Ansiedlung im lebenden Organismus geboten werden. Die Ursachen ihrer Pathogenität sind unbekannt, fest steht nur, daß einige Vertreter dieser Arten bei höheren Temperaturen besser gedeihen, als bei Zimmertemperatur. Sicher ist aber diese höhere Temperatur nicht die einzige Ursache der Pathogenität, da es sowohl Arten gibt, die ihr Temperatur-Optimum bei Blutwärme haben und doch nicht pathogen sind (z. B. Mucor stolonifer), andere bei niederer Temperatur ebensogut fortkommen wie bei höherer (z. B. die Trichophytiepilze, Sporotrichum).

Die pathogenen Pilze wirken sowohl mechanisch, indem sie in Gewebe eindringen und durch ihr Wachstum schädigen (durch Zersetzung der Gewebe infolge von Nahrungsaufnahme, durch Tuberkelbildung und Embolien), als auch chemisch durch Ausscheidung spezifischer Giftstoffe (Soor), wodurch sie lokale Veränderungen (Eiterung, Nekrose) setzen, aber auch durch Allgemeinwirkung schädigen können. Der Tod kann sowohl durch die mechanische, als auch durch die chemische Leistung eintreten, in vielen Fällen werden ihn beide Faktoren gemeinsam verschulden.

Repräsentanten pathogener Hyphomyceten finden sich bei den Phycomyceten sowohl wie bei den Mycomyceten, und viele derselben gehören noch in die Klasse der Fungi imperfecti. Das Material teilen wir in drei Hauptgruppen ein:

Die erste Gruppe umfaßt die Schimmelpilze im engeren Sinne, die Mucoraceen, die Aspergillaceen und die Penicillien.

Die zweite die Soorpilzgruppe.

Die dritte die Hautpilze.

I. Hauptgruppe: Die Schimmelpilze.

Geschichtliche Uebersicht.

Die ersten Angaben über Schimmelvegetation am menschlichen Körper stammen von HORN[46] und DEGENER[38] 1736, welche an gangränösen Stellen des Fußes und auf Vesikatorstellen Schimmelpilze auftreten sahen. Bei einer Zusammenstellung, die HEUSINGER[45] 1826 von diesen und einigen anderen Arbeiten gibt, erwähnt er eine Schimmelbildung auf noch sehr frischen Schorfen von Tinea und empfiehlt diese der Aufmerksamkeit der Botaniker. Indes blieb der Hinweis unbeachtet.

Folgenschwerer ist der Befund des Italieners BASSI[29], der im Jahre 1837 den Beweis lieferte, daß die Muskardine (s. S. 13) oder Calcino genannte

tödliche Erkrankung der Seidenraupen durch einen Botrytispilz hervorgerufen wird. Durch diese Arbeit wurde nämlich I. L. SCHÖNLEIN[56], Prof. der Med. in Berlin, angeregt, die ansteckenden Hautkrankheiten der Menschen auf Pilze zu untersuchen, mit dem Resultate, daß er 1839 den Erreger des Favus fand und als Ursache der Erkrankung erklärte. Achorion Schönleinii ist somit der zuerst als wirkliche Ursache einer menschlichen Erkrankung gefundene Fadenpilz. (Nähere geschichtliche Angaben über Favus und die anderen Fadenpilze der Haut siehe später.) Beinahe gleichzeitig fällt die Entdeckung des Soorerregers durch LANGENBECK[48] und BERG[32]. In den bisherigen Forschungen handelte es sich nur um lokalisierte Erkrankungen einzelner Gewebe, einen Uebergang zu den allgemeinen Erkrankungen durch Fadenpilze dürfen wir in der Veröffentlichung ZENKERS[59] 1861 erblicken, der bei der Sektion eines Mannes konstatierte, daß der auf der Mundschleimhaut primär angesiedelt gewesene Soor Metastasen im Gehirn in Form von multiplen Abszessen hervorgerufen hatte. Diese Beobachtung konnte mit den damaligen Anschauungen der Botaniker nicht in Einklang gebracht werden, nach denen zur Keimung der Pilzsporen freier Sauerstoff unbedingt nötig sei, der in den mit der Außenluft nicht kommunizierenden Geweben sich nur in minimaler Menge vorfinde. Indes brachten die Experimentalstudien GROHES[42] 1870 den Beweis für die Unhaltbarkeit dieser Anschauung. GROHE konnte durch Injektion von Schimmelsporen, die bei höheren Temperaturen gezüchtet waren, in die Venen von Kaninchen Verschimmelungen innerer Organe regelmäßig hervorrufen. Die Nachprüfung dieser Versuche durch GRAWITZ[41] gab zunächst ein negatives Resultat, positiv wurde es erst, als er Sporen zur Injektion benutzte, die gleichfalls bei höheren Temperaturen gezüchtet worden waren in der Absicht, die gewöhnlichen Schimmelpilze durch Anpassung an Verhältnisse, die dem tierischen Nährboden entsprachen, zu pathogenen umzuzüchten. Daß es sich nicht um Umzüchtung, sondern um Gemenge banaler und pathogener Schimmelpilzsporen bei den positiven Versuchen GRAWITZ gehandelt hatte, wurde durch die Arbeiten GAFFKYS & KOCHS[40] eruiert. Den Ausbau der neuen Lehre verdanken wir vor allem den vortrefflichen Arbeiten LICHTHEIMS[50] und BAUMGARTENS[31] (R. MÜLLER[31]) 1882. In der Folgezeit bestätigten mehrere Forscher die Richtigkeit dieser Anschauungen, so LEBER[49], KAUFMANN[47] usw. oder bereicherten sie durch Entdeckung neuer pathogener Arten, so LINDT[51], SIEBENMANN[57], EIDAM[39], HARZ & BEZOLD[44].

Während in der früheren Zeit den Schimmelansiedelungen auf dem menschlichen Körper mehr eine sekundäre Bedeutung beigelegt wurde, machen es spätere Arbeiten sehr wahrscheinlich, daß sie in der Mehrzahl der Fälle eine primäre Rolle spielen. In dieser Beziehung sind die Arbeiten der Franzosen über Pseudotuberculosis aspergillina erwähnenswert (CHANTEMESSE[36], POTAIN[54], RÉNON[55]), auch die Mitteilungen und sehr gründlichen Arbeiten von KOHN, PODAK, KOCKEL, die Experimentalstudie von SAXER, ihre kritische Würdigung von STICKER. Literatur unter Bronchopneumonomykosen.

Von neueren Arbeiten sind besonders die aus dem pathologischen Institut zu Leipzig (MARCHANDsche Schule) bemerkenswert und die Untersuchungen über Immunitätsverhältnisse und Ueberempfindlichkeitsphänomene bei Hyphomycetenerkrankungen von PLATO, CITRON, BLOCH-MASSINI u. a. Die betreffenden Ergebnisse werden in den speziellen Kapiteln eingehend besprochen werden.

Verbreitung, Lebens- und Absterbebedingungen.

Die durch diese Pilze erzeugten Krankheiten sind, im Verhältnis zu der großen Verbreitung der pathogenen Arten, bei Menschen recht selten. Ueber die Verbreitung des Aspergillus fumigatus in den verschiedenen Ländern haben SIEBENMANN und RÉNON Untersuchungen gemacht. Ersterer ermittelte aus der Otomykosen-Literatur, daß die pathogenen Arten in allen Ländern Europas und in Amerika vorkommen. RÉNON fand sie in den verschiedenen Ländern verschieden häufig und nach der Jahreszeit wechselnd. Auch in Indien sind Ohrmykosen eine sehr häufige Krankheit (HATCH & ROW[66]). Die gewöhnlichen pathogenen Schimmelpilze sind bei uns jedenfalls fast ebenso stark verbreitet wie die banalen Schimmelpilze und fehlen in keinem bewohnten Raum. Es genügt, ein Stück frisch gebackenes Schwarzbrot kurze Zeit an die Luft zu legen, dann unter eine Glasglocke, die mit Fließpapier austapeziert und luftdicht verschlossen wird, zu bringen, um nach kurzer Zeit bei geeigneter Modifikation der Wärmeregulierung eine ganze Anzahl von pathogenen Schimmel-

pilzen zu erhalten. Will man Mucorarten erhalten, so nimmt man besser Weißbrot (Siebenmann).

Die Lebens- und Absterbebedingungen der pathogenen Arten sind dieselben wie die der banalen, mit Ausnahme der höheren Wärme, welcher viele pathogene Arten zu ihrer ungestörten Entwickelung bedürfen. Bei der Optimaltemperatur wachsen sie mit kaum glaublicher Schnelligkeit. Aspergillus fumigatus bei 37° C bildet in einer Nacht Rasen von 2 cm Durchmesser auf Maltoseagar! (Taf. I, Fig. 4.)

Viel ist früher über die unglaubliche Lebenszähigkeit geschrieben worden, welche Schimmelpilzsporen Desinfektionsmitteln und Hitze gegenüber zeigen sollen. Diese Mitteilungen sind falsch. Die Sporen der Schimmelpilze verhalten sich in dieser Beziehung vielmehr ungefähr so, wie die vegetativen Formen der Bakterien. Lode [52] stellte fest, daß eine Einwirkung von 30 Minuten genügt, um alle Pilzkeime in strömendem Dampf zu vernichten. Um Gegenstände mit Desinfektionsmitteln keimfrei zu machen, genügt das Eintauchen oder Bestreichen derselben mit 2-proz. Sublimat, 5-proz. Phenol, 2-proz. Lysol oder 3-proz. Chlorkalklösung.

Zur Desinfektion der Haut und des äußeren Gehörganges genügt Alkohol (vorzüglich desinfizierend auf die Haut wirkt 2-proz. Salicylspiritus [A. Philippson [477]]). Schleimhäute werden durch $^1/_2$—1-proz. Argentum-nitricum-Lösung keimfrei. Die vegetativen Formen der Schimmelpilze sind gegen Austrocknung sehr empfindlich, dagegen können Schimmelsporen jahrelange Austrocknung vertragen, ohne die Keimfähigkeit einzubüßen.

Die Virulenz der Sporen läßt sich nicht durch Variation der Lebensbedingungen (Gifte, Hitze, Licht etc.) abschwächen (Fränkel [65], Ziegenhorn [75]), wohl aber leidet die Keimfähigkeit der Sporen beim Durchgang durch den Darm. Ebenso scheint eine vitale Abschwächung der Sporen in den Mesenterialdrüsen stattzufinden (Ceni [63]). Präventivimpfungen blieben bisher erfolglos (Rénon, Lode).

Giftbildung.

Lucet [69] fand fiebererregende Substanzen beim Wachstum des Aspergillus fumigatus. Er, Lode u. a. konnten aber echte Toxine weder in den Sporen noch in den Nährsubstanzen nachweisen. Dagegen gelang es Ceni & Besta [63], aus Aspergillus- und Penicilliumsporen toxische, hitzebeständige Substanzen zu gewinnen, welche besonders auf die Nerven der Versuchstiere schwere Schädigungen ausübten (tetanisierende, erregende, lähmende Wirkung). Eine Nachprüfung durch Bodin & Gautier [60] bestätigte diese Angaben. Interessant ist das Verhalten der verschiedenen Versuchstiere gegen das Toxin. Stark reagierten Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse. Tauben dagegen, deren große Empfindlichkeit gegen die Sporen von Aspergillus fumigatus bekannt ist, zeigten sich auch großen Dosen gegenüber unempfindlich. Hunde und Katzen verhalten sich gerade umgekehrt.

Das Gift wird durch 120° C nicht zerstört, ebensowenig durch Eintrocknung und ähnelt in vielem überhaupt den Bakterientoxinen.

Der Grund, warum einige Autoren heftig wirkende Toxine nachweisen konnten, andere gar keine, liegt vielleicht daran, daß die Schimmelpilze im Winter keine Toxine produzieren, sondern nur im Frühjahr und im Sommer, einerlei, ob sie bei Zimmertemperatur oder im Brutofen gehalten werden (Ceni & Besta, Otto [70]). Sicher steht auch fest, daß unsere einheimischen Arten geringer wirkende Toxine produzieren als z. B. die italienischen Species (s. Pellagra, S. 37).

Krankheitserzeugung.

Im Verhältnis zu der Verbreitung der pathogenen Arten sind die durch sie erzeugten Krankheiten eigentlich selten.

Es handelt sich bei Menschen am häufigsten um Erkrankungen des äußeren oder inneren Ohrs (Otomykosen oder Syringomykosen), sodann um Bronchopneumonomykosen, viel seltener um Affektionen der Nase und des Nasenrachenraums, der Cornea und nur ganz ausnahmsweise um Allgemeinerkrankung (Fall Paltaufs [71]).

Von Tieren erkranken sehr häufig Vögel an Verschimmelungen der Luftsäcke und der Bronchien, seltener die Säugetiere an derartigen Affektionen. Es läßt sich aber bei diesen und auch bei den Vögeln durch Einbringen von Sporen pathogener Schimmelpilzarten in die Venen, in die Lunge oder die Bauchhöhle eine typische Allgemeinerkrankung, die spontan noch nicht bei Tieren beob-

achtet wurde, hervorrufen. Bei Anwendung hochvirulenter Arten (Mucor corymbifer), oder bei der nötigen Sporenmenge weniger pathogener Species, läßt sich mit Sicherheit schon kurze Zeit nach der Infektion der Tod der Versuchstiere erwarten.

Wie die Zerstörung der Sporen im Körper in Fällen erfolgt, wo Heilung nach der Injektion eintritt, darüber steht ebensowenig Positives fest, wie über die eigentliche Todesursache der mit Sporen geimpften Tiere. Die Ansicht Ribberts[73] nämlich, daß die Phagocyten die Zerstörung der Sporen bewirken, scheint mir durch Baumgartens[31] Kritik widerlegt, der auf die Machtlosigkeit der Leukocytenwälle gegenüber den Aspergilluswucherungen bei der Kerato- und Nephromycosis hinweist. Der wesentliche Grund für das Absterben der Keimlinge liegt nach Baumgarten vielmehr in der relativen Ungunst der Lebens- und Entwickelungsbedingungen der Keime im Innern des Körpers (Mangel an freiem Sauerstoff, alkalische Reaktion, mechanische Widerstände).

Der Tod der Versuchstiere wird entweder durch die massenhaften Entzündungsherde erzeugt, welche die eingedrungenen Sporen mechanisch als Fremdkörper verursachen, oder wenn die Versuchstiere diese Schädigungen überwinden können, durch Toxinwirkung.

An den Erkrankungen beteiligen sich selten die Mucorineen, häufig die Aspergillusarten.

Wir kennen bis jetzt folgende Arten pathogener Schimmelpilze:

a) Zu den Mucoraceen gehörend
1. Mucor corymbifer,
„ rhizopodiformis,
„ ramosus.
„ pusillus,
„ septatus,
„ conoides (racemosus).

b) Zu den Aspergilleen gehörend:
1. Aspergillus fumigatus,
2. „ flavus,
3. „ niger (nigricans),
4. „ nidulans,
5. Eurotium malignum.

Zu den Fungis imperfectis gehörend, und zwar zu den Mucedineen (Hyalosporae): Verticillium und Botrytis.

Mucoraceen.

Die Mucorineen gehören zu den Phycomyceten in die Klasse der Zygomyceten. Das Mycel dieser Pilze ist bis zur Fruchtbildung einzellig, reich verzweigt und bildet bei einzelnen Arten kurze Haustorien, die dazu bestimmt sind, in die Wirtspflanze (meist selbst Pilze) einzudringen. Einzelne Arten bilden sehr charakteristisches Luftmycel. Alte Mycelien erscheinen häufig septiert, auch kommen echte Chlamydosporenbildung und bei in zuckerhaltigen Flüssigkeiten untergetauchten Mycelien Sproßverbände vor (Fig. 11, 1—7). Involutionsformen sehr häufig! Ungeschlechtliche Sporenbildung entsteht auf Sporangien (Fig. 11, 2), die auf einfachen oder verzweigten Trägern sitzen (Fig. 11, 1). Die Bildung geschieht folgendermaßen: Zuerst Septierung der kugelig angeschwollenen Fruchthyphe (das spätere Sporangium), Hervorwölbung dieser Scheidewand, die nun Columella heißt, in die kugelige Anschwellung (die Basis des späteren Sporangiums). Aus dem vorhandenen Protoplasma findet dann die Bildung der Sporen durch simultane Teilung statt. Es bleibt bei einigen Arten, da nicht alles Protoplasma verbraucht wird, eine quellbare Zwischensubstanz zurück. Sporangien ohne Columella nennt man Sporangiolen. Wenn die Sporen reif sind, so genügt ein kleiner äußerer Anlaß, z. B. Benässung, um die Sporangienhülle zu sprengen und die Sporen in Freiheit zu setzen. Es werden dann noch bei einigen Arten echte Konidien oder auch Konidienketten gebildet.

Die geschlechtliche Sporenbildung findet bei Luftzutritt statt, gewöhnlich am Luftmycel; es wachsen sich zwei Myceläste, die kolbenähnlich anschwellen, entgegen, und verwachsen nach der Septierung: Zygosporen. Die verwachsenden Enden heißen Gameten.

Die ohne Kopulation, also an einem Mycelaste entstehenden Sporen, die sonst einer Zygospore ähnlich sind, nennt man Azygosporen.

Physiologisch wichtig ist die Fähigkeit mancher Mucorarten, Alkohol erzeugende Hefen zu bilden.

Es gibt ungefähr 130 Arten. Viele Arten sind über die ganze Erde gleichmäßig verbreitet. Der gewöhnlichste und verbreitetste aller Mucorineen ist der Mucor mucedo.

Mucor mucedo. Er bildet seidenartige weiße Rasen, die später bräunlich werden. Auf Mist und vielen anderen stickstoffreichen Nährmitteln. Geringes Luftmycel. Sporangiumträger meist einfach aufrecht, 10 cm lang. Sporangien rund, Columella oval, Farbe zuerst braun dann schwarz, mit Kristallen besetzt. Sporen oval, 7—10 μ lang, 4—6 μ breit. Runde Zygosporen entstehen im Substrat. 90—200 μ breit. Epispor schwarz, warzig. Fruchtträger bilden mitunter Sporangiolen. Nicht pathogen.

Mucor racemosus (s. Fig. 11) bildet im Mycel reichlich Chlamydosporen, die auskeimen können. Sporen 5—8 μ lang, 4—5 μ breit, rundlich. Zartere Verhältnisse, wie bei Mucor mucedo, kommt häufig auf Mist und faulen Pflanzenteilen vor. Pathogen für Vögel. (Taf. I, Fig. 2.)

(Rhizopus) Mucor stolonifer, Mycel bogenförmig sich erhebend. Wo der Bogen den Nährboden berührt, entstehen feine Mycelhaare. Sporen rund, 10—15 μ lang, 11 μ breit. Sporangien schwarz, Zygosporen braun. Azygosporen. Der Pilz verursacht Alkoholgärung. Nicht pathogen (Fig. 14).

Mucor rhizopodiformis (Lichtheim). Sehr weit verbreitete pathogene Art auf angefeuchtetem Weißbrot in Begleitung anderer pathogener Schimmelpilze bei 37 ° C gefunden. Er bildet weiße, später mausgraue, seidenartige, flaumige Rasen. Er zeichnet sich durch die Kleinheit aller seiner Verhältnisse vor den übrigen Mucorineen aus. Das Mycel ist kriechend. Wie bei Mucor stolonifer steigen auch hier bräunliche Myceläste bogenförmig auf und senken sich wieder auf das Substrat und laufen an diesem hin (Fig. 6). An der Berührungsstelle abwärts kurze verzweigte Würzelchen mit geraden spitzigen Aesten, aufwärts Sporangienträger entwickelnd. Sporangienträger einzeln oder büschelförmig; kurz (120 μ bis 1,8 mm), bräunlich. Sporen 5—6 μ. Sporangien kugelig (66 μ bis 1,5 mm), wenn reif schwarz mit undurchsichtiger, in Wasser rückstandlos löslicher Membran. 50—75 μ breit, nach der Basis verjüngt, gegen den Träger abgestutzt, so daß dieser sich von ihr durch eine flache breite Apophyse scharf abgrenzt (Fig. 15). Sporen farblos, kugelig, platt, 5—6 μ. Zygosporen nicht beobachtet.



Fig. 14.

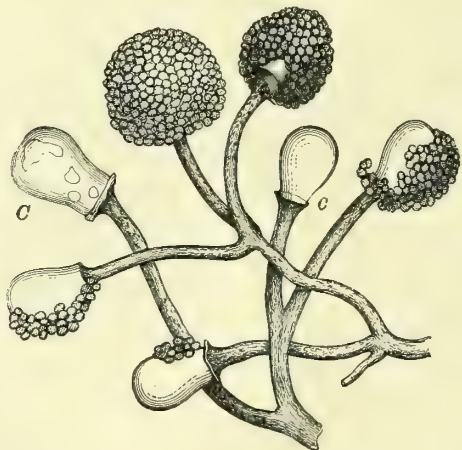


Fig. 15.

Fig. 14. Mucor stolonifer mit Rhizoiden. Zeiss, A, Ok. 2.

Fig. 15. Mucor rhizopodiformis, nach Sprengung der Sporangienmembran. Die Columella *C* ist deutlich sichtbar, ebenso die Ansatzstelle der Sporangienmembran. Nach Lichtheim. Zeiss, E, Ok. 2.

Mucor corymbifer (Lichtheim). Viel seltener als der vorher beschriebene, von Lichtheim zufällig auf einer Brotinfusgelatine gefunden. Alle Verhält-

nisse des Pilzes sind noch viel kleiner als bei der vorigen Art und äußerst zierlich. Lockeres krauseres Mycel, als das des rhizopodiformis, schneeweiß, später hell-

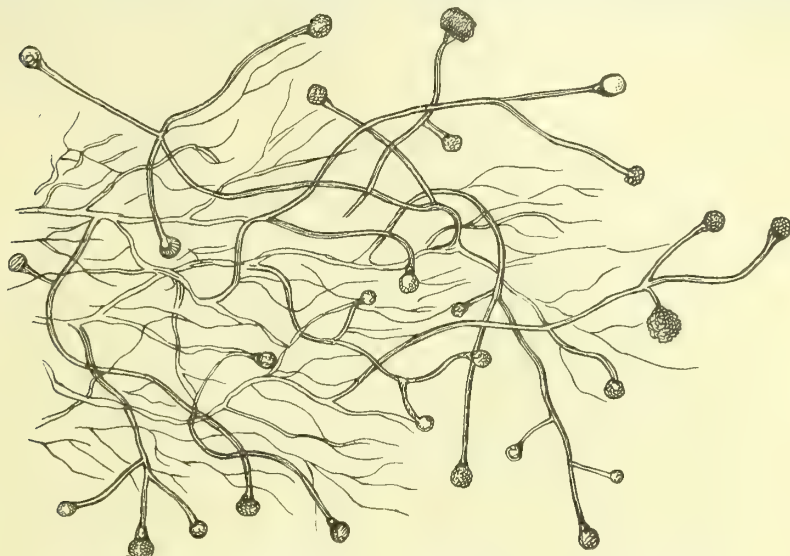


Fig. 16. Mucor corymbifer. Nach LICHTHEIM. ZEISS, C, Ok. 4.

grau, kriecht wenig, sondern bleibt mehr auf den Impfstrich beschränkt, wächst auch aufrecht in die Luft. Sporangienträger nicht aufsteigend, sondern lang hingestreckt, doldentraubenförmig verzweigt, an der Spitze bis 12 gestielte Sporangien doldenförmig ausstrahlend (Fig. 16). Unter den Endkolben noch kleinere zwergartige Sporangien, traubenartig entwickelt. Sporen 2—3 μ. Sporangien farblos, birnenförmig verjüngt, scharf von Träger abgesetzt, von sehr verschiedener Größe, 10—70 μ. Sporangiummembran durchsichtig. Columella durch die massenhaft vorhandenen Sporen verdeckt, erst nach Ausstreuung derselben sichtbar und zu einer am Grunde kreisförmig nach dem Scheitel gewölbten und kegelförmigen, manchmal warzigen Keule auswachsend (Fig. 17). Sporen farblos, 3 μ lang, 2 μ breit. Zygosporen nicht beobachtet. Sehr pathogen auch im Ohr gefunden (Taf. I, Fig. 3).

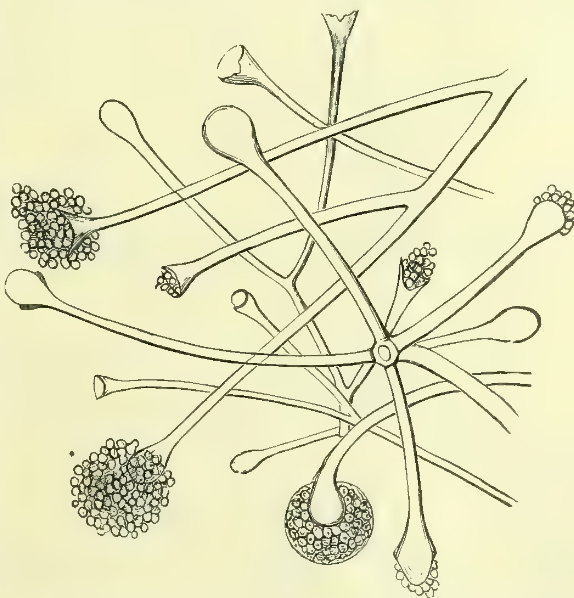


Fig. 17. Mucor corymbifer. Nach LICHTHEIM. ZEISS, E, Ok. 5.

Mucor pusillus (LINDT). Zufällig gefundener und genau beschriebener pathogener Pilz. Erst schneeweißes, dann mausgraues kriechendes Mycel, sehr niedrig, samtartig, Luftmycel sehr gering. Meist einfach verzweigte, 1 mm hohe

Sporangienträger. Sporangien schwarz, kugelig mit stacheliger Membran, 60—80 μ. Columella eiförmig bis kugelig, scharf geradlinig abgesetzt, Farbe hellbraun. Breite 50 μ. Höhe 60 μ. Sporen sehr klein, 3—3½ μ, rund, farblos. Gedeiht nur bei höheren Temperaturen, untere Grenze 24—25° C. Maximum zwischen 50 und 58° C. Optimum bei 45° C. (Fig. 18.)



Fig. 18. Mucor pusillus. Sporangienbildung, Membran mit Stacheln besetzt. Nach Lindt. Leitz, IV, Ok. 2.

Mucor ramosus (Lindt). Herkunft wie beim vorigen. Ueppiges Luftmycel überwächst schnell den Impfstrich. Sporangienträger 5—15 μ breit, sowohl von dem Bodenmycel wie von den Lufthyphen sich abzweigend. Anfangs unverzweigt, werden sie rasch lang, 1—2 cm, bleiben aber bogenförmig gekrümmt und verzweigen sich dann sehr stark, sympodial oder doldentrauben-

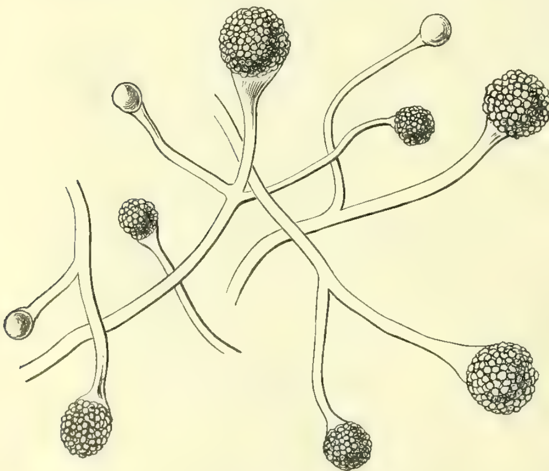


Fig. 19.

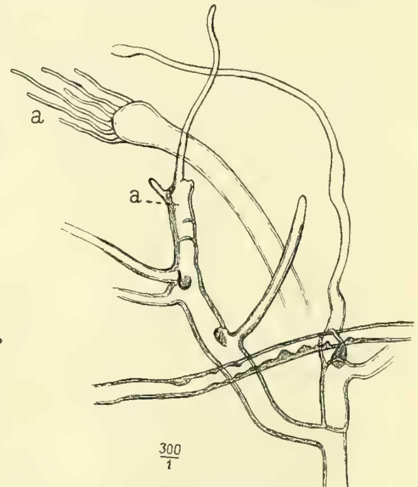


Fig. 20.

Fig. 19. Mucor ramosus. Reife Sporangien, runde Columella. Nach Lindt. Leitz, VII, Ok. 1.

Fig. 20. Mucor septatus. Mycelien mit Wandverdickung, bei a = Rhizoiden. Nach Siebenmann.

förmig. Sporangien 70 μ, schwärzlich, Membran durchsichtig (Fig. 19). Columella rund oder abgestutzt, Sporen farblos, mit zarter glatter Membran, oval, 3—4 μ breit, 5—6 μ lang. Zeigt in allem eine große Aehnlichkeit mit Mucor corymbifer, mit Ausnahme der Sporen. Sehr pathogen für Kaninchen. Tötet diese Tiere nach 36—60 Stunden.

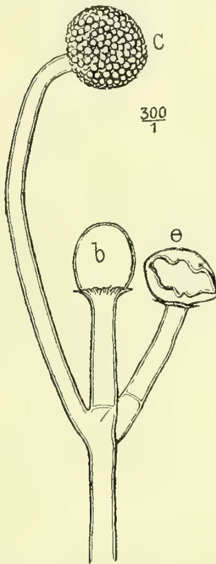


Fig. 21. *C* Sporangium mit Sporen gefüllt. *b* u. *e* verschiedene Stadien der Columella nach Entleerung der Sporen. Am Mycel sind die Septen deutlich zu sehen.

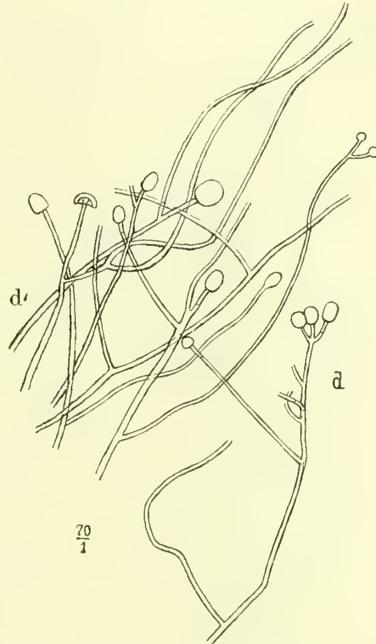


Fig. 22. Zeigt die Anordnung (*d*) des Thallus, bei *d'* schirmartig umgeklappte Columella.

Mucor septatus. Nach SIEBENMANN.

Mucor septatus (SIEBENMANN) hat Aehnlichkeit mit M. rhizopodiformis, aber blaßgelbbräunliche, kugelige Sporangien, kleine farblose Columella, die nach Verlust der Sporangien weiter wächst und sich bräunt, septierte Sporangienträger, wonach er benannt ist, und viel kleinere Sporen, 2,5 μ. Er wurde mehrmals im Ohr gefunden (Fig. 20, 21, 22).

Zweifelhafte Arten.

Mucor niger? von CIAGLINSKI & HEWELKE (s. S. 38) von der sogen. schwarzen Zunge isoliert. Wächst nur bei niederen Temperaturgraden.

Mucor conoides ist wahrscheinlich mit M. racemosus identisch. Bei Vögeln von BOLLINGER gefunden.

Eurotium- und Euaspergillus-Arten.

Diese Pilze rechnet man zu den Perisporiaceen. Die Asci werden bei den **Eurotiumarten** aus schraubenartig gewundenen Hyphen gebildet, welche von unter diesen Schrauben heraussprießenden Mycelfäden dicht umsponnen werden (s. Fig. 12 *f*, *S*, u. *T*). Es entsteht in der Folge ein fester Körper, das sogenannte Perithecium, aus Scheinparenchym zusammengesetzt, in dem sich die achtsporigen Asken ausbilden (s. Fig. 12, A). Bei der reifen Frucht sind die Scheinparenchymzellen aufgelöst, so daß nach Platzen der Wand die Sporen frei werden. Diese Fruchtbildung ist die seltene, die Konidienform dagegen die häufige und oft allein vorkommende: Aus dem Mycelrasen erheben sich einzelne, ihr Spitzenwachstum einstellende Fruchthyphen, die dann kolbenförmig an-

schwellen (s. Fig. 12 C). Um das Köpfchen herum entstehen morgensternförmig angeordnete flaschenartige Sterigmen, die die Konidien in Ketten abschnüren. Diese Fruchtform wurde früher für eine selbständige Pflanzenart betrachtet und als Aspergillusschimmel bezeichnet.

Euaspergillus bildet statt der Perithecien Sklerotien. Im Gegensatz zu Euaspergillus bezeichnet man mit Aspergillus Konidienträger von Aspergillusform mit unbekannter Zugehörigkeit. Sehr wichtig ist, daß derartige Konidienträger nicht unbedingt zu den Ascomyceten zu gehören brauchen. Der Basidiomycet Heterobasidium annosum (Rotfäule der Nadelhözer erzeugend) hat auch Aspergilluskonidienträger (Ludwig, S. 257).

Von physiologischen Eigenschaften sind hervorzuheben: Invertinbildung, Diastasebildung, Alkoholgärung und Spaltung des Tannins in Gallussäure und Glykose (Zopf, S. 443).

Es ist wichtig, auch die häufigsten nichtpathogenen Arten dieser Pflanzengattung zu kennen, weil sie als gewöhnlichste Verunreinigung, viel häufiger noch, als die Mucorarten, in den künstlichen Kulturen vorzukommen pflegen.

Eurotium, Aspergillus glaucus de Bary, Aspergillus herbariorum. Auf zuckerhaltigen Früchten, feuchtem Brot usw. Sehr häufiger, allgemein verbreiteter Schimmelpilz. Konidienträger 1 mm, aufrecht, am oberen Ende kugelig angeschwollen (20—40 μ) mit dichtstehenden, unverzweigten Sterigmen versehen, welche ellipsoidische Konidien (9—15 μ im Durchmesser) in Ketten abschnüren. Membran derselben schmutzigbraun, fein warzig, Konidienrasen grau- bis olivengrün. Ascosporen 8—10 μ Durchmesser, 15—17 μ hoch. Perithecien schwefelgelb, mit einschichtiger Wandung, 79 bis 90 μ. Nicht pathogen (s. Fig. 12).

Aspergillus repens, ähnlich wie der vorige, auf denselben Substraten, alle Reproduktionsorgane aber kleiner. Konidien 7—9 μ Durchmesser. Nicht pathogen.

Eurotium malignum Lindt. Konidienträger kurz, Anschwellung birnförmig, 22—24 μ. Unverzweigte Sterigmen. Konidien 3—4 μ. Perithecien 40—60 μ. Ascosporen 6—8 μ. Gedeiht gut bei höheren Temperaturen. Von Lindt im menschlichen Gehörgang gefunden.

Fig. 23. Aspergillus nidulans, auch Sterigmatocystis nidulans genannt, wegen seiner verzweigten Sterigmen. Nach Eidam.

Aspergillus nidulans. Sterigmatocystis nidulans Eidam. Chlorgrüner Konidienrasen (Asperg. fumigatus blaugrün, A. flavescens gelbgrün). Später auftretendes Luftmycel, oft rosa. Zufällig gefunden auf Hummelnestern. Konidienträger 0,6—0,8 mm, Breite 8—10 μ, farblos, unverzweigt, werden später braunrötlich und verzweigt (Fig. 23). Auf einer keulenartigen, später dreieckig rundlichen Anschwellung sitzen verzweigte Sterigmen, bestehend aus einer basalen Zelle mit zwei und mehr Zweigen, jeder dieser Zweige schnürt 20—30 Konidien in Reihen ab, medusenartiges Aussehen oder Zylinder bildend (Fig. 23).

Der Pilz bildet einen braunroten Farbstoff, stecknadelkopfgroße, gelbliche Perithecien im Pilzrasen (0,2—0,3 mm Durchmesser) mit 8 Ascosporen. Die Anlage erfolgt schon nach 4—5 Tagen bei Körpertemperatur.

Am zweiten Tag erste Krankheitserscheinungen, Zwangsbewegungen nicht bemerkbar, wie bei Aspergillus fumigatus 60 Stunden nach der Impfung Tod. Nieren aufs Doppelte vergrößert, mit kleinen weißen Pünktchen durchsetzt und streifenförmige Herde. Alles meist nur in der Rinde.

Herzmuskel mit Herden durchsetzt, ebenso Diaphragma. Milz, Leber frei. Darm gesund, Psoas einzelne Herde. Manchmal Herde in der Leber und im Peritoneum.

Nur eine große Zahl von Sporen wirkt letal (Eidam, Lindt).

Aspergillus fumigatus. Sehr verbreitet. Bildet dem gewöhnlichen Penicillium sehr ähnliche, bläuliche, später graugrüne Mycellager, mit körniger Oberfläche. (Taf. I, Fig. 4.) Konidienträger kurz, keulenförmig, Durchmesser 5—6 μ unten, 8—10 μ oben. Sterigmen unverzweigt, 6—15 μ lang, dichtgedrängt (Fig. 24). Konidien rund, farblos, 2,5—3,0 μ. Sämtliche Teile des Konidienträgers werden später bräunlich bis dunkelgraugrün. Es kommen auch geteilte

Konidienträger vor von kleineren Dimensionen. Perithecien von BEHRENS, Sklerotien von OLSEN beschrieben. Häufigste pathogene Art unter den Aspergillaceen. Spielt auch eine Rolle bei der Erwärmung des Heus und der keimenden Gerste, die er auf über 60° C bringen kann.

Aspergillus flavus bildet goldgelbe Rasen mit schwefelgelben grünlichen und braunen Nuancen. Konidienträger 0,4 cm lang, 7—10 μ dick. Fruchtköpfchen gelb, auf trocknem Boden schwefelgelb, auf feuchtem olivengrün, im Alter braun (SIEBENMANN S. 5). Konidien rund, schwefelgelb-braun, warzig. Durchmesser 5—7 μ. Häufige pathogene Art (Fig. 25).

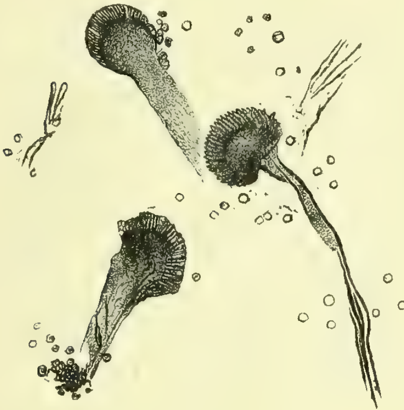


Fig. 24. Aspergillus fumigatus. Aus der Papageilunge.

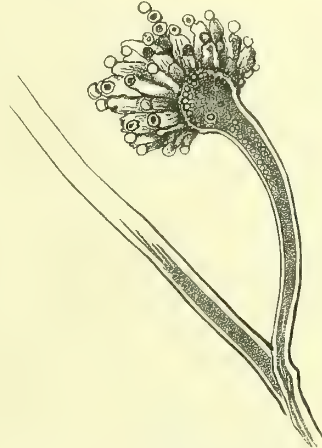


Fig. 25. Aspergillus flavus.

ZEISS, DD, Ok. 4.

Aspergillus niger, Sterigmatocystis antacustica CRAMER, Aspergillus nigricans etc., bildet schokoladebraune Rasen. Konidienträger 8 mm lang mit dicker Wand. Blase kugelig, 75 μ Durchmesser. Sterigmen 20—100 μ lang, braun, auseinander gespreizt (Sterigmatocystis). Konidien rund, braun bis schwarz, glatt oder warzig, 3,5—5 μ Durchmesser. Konidien keimen in situ Fäden, pathogen. Wächst noch bei 40° C. (Taf. I, Fig. 1.)

Es sind noch eine große Anzahl pathogener Aspergillusarten beschrieben worden, wie Aspergillus subfuscus, Aspergill. bronchialis, Aspergill. Lignerii, basidiferens, micro-virido-citreus, viridogriseus etc., die aber besser gestrichen werden, da es sich wahrscheinlich um Verwechslung mit altbekannten Arten handelt.

Penicillium-Arten.

Penicillium crustaceum (glaucum) gehört, wie die soeben besprochenen Aspergillaceen, gleichfalls zu den Perisporiaceen. Er ist der häufigste Schimmelpilz und auch die weitaus gewöhnlichste Verunreinigung unserer Kulturen.

Die Ascusfrüchte erscheinen nur sehr selten, gewöhnlich auf Brot im Herbst, und gleichen in ihrer Entwickelung dem Eurotium. Die Schraube beteiligt sich aber mit an der Bildung der Fruchtkörper durch Sprossung. Die Konidienträger sind aufrecht, gegliedert, oben pinselförmig verzweigt. Am Ende dieser Aeste befinden sich flaschenförmige Sterigmen, die in Ketten die Konidien (2—3 μ) abschnüren. Es tritt auch Coremiumbildung durch Zusammenlagerung mehrerer Konidienträger ein.

Der Pilz erzeugt anfangs schneeweiße flockige, dann von der Mitte aus blaugrünlich werdende Schimmelrasen. Er wächst auch bei niederen Temperaturen. Er spielt in der Natur als Hauptverwesungserreger eine große Rolle. Bei der Roquefortkäsebereitung wird er als Gärungserreger verwandt.

Penicillium glaucum ist selbst nicht pathogen, zeigt aber im Extrakt Giftwirkung auf Versuchstiere.

Penicillium minimum (Siebenmann) wurde im äußeren Gehörgang gefunden und ist wahrscheinlich mit Penicillium glaucum identisch.

Als Ursache einer in den Jahren 1901 und 1902 aufgetretenen Hühnerepidemie, die Aehnlichkeit mit Hühnercholera hatte, fand Catterina [62] Penicillium in den Organen und im Blut der gefallenen Tiere. Reinkulturen erzeugten dieselben Krankheitserscheinungen bei den Versuchstieren. Bestätigungen fehlen.

Für den biologischen Arseniknachweis wird Penicillium brevicaule (Gossio) verwendet, der bei 37 ° C üppig gedeiht. Seine Eigenschaft, aus arsenikhaltigen Nährmedien knoblauchriechende flüchtige Gase abzuspalten, teilt er mit sehr vielen anderen Schimmelpilzen.

Seine Konidienrasen sind erst rosagelb, später hellbräunlich. Zuckergelatine wird nicht verflüssigt. Konidien sehr charakteristisch: gelblich, birnförmig in langem Schnabel auslaufend (5—8 μ breit, 10—11 μ lang).

Verticillium Graphii (Harz & Bezold). Stemphylium polymorphum (Bon.). Graphium penicilloides (Corda) Hallier. Trichothecium roseum (Steudener).

Diese Pilze wurden von Hassenstein, Steudener, Bezold und Siebenmann im Ohr gefunden. Unter 7 Otomykosen mit fötidem Sekret fand sich 4mal Verticillium. Die botanische Stellung der Pilze läßt sich nicht feststellen, da genauere Angaben fehlen und Kulturversuche nur mangelhafte Resultate ergaben. Siebenmann meint, Graphium sei kein Pilz sui generis, sondern bloß eine Stamm- oder Strangbildung der Fruchtträger von Verticillium, wie sie sich auch bei den Isarien findet (Fig. 26 *a*). Das Hallier sche Stemphylium, das Steudener sche Trichothecium sowie das Harz-Bezold sche Verticillium hält er für identisch. Nach Vuillemins neuesten Forschungen (briefliche Mitteilung vom 4. Dezember 1911) ist Verticillium Graphii kein Verticillium, sondern gehört unter das Genus Aleurisma Link. und sollte deshalb Aleurisma Graphii Vuillemin benannt werden.



Fig. 26.

Ich gebe hier nur zur Orientierung einige botanische Notizen über die genannten Pilze und die Beschreibung Siebenmanns von Verticillium Graphii: Von Verticillium kennt man 50 Arten. Sie kommen meist auf faulem Holz, auf faulen Hutpilzen, auf halbtoten Stengeln der Kartoffelstauden usw. vor. Von Graphium kennt man 60 Arten, auch sie finden sich meist auf faulem Holz, auf Eicheln, in leeren Essigfässern usw. Von Trichothecium kennt man 8 Arten, die gleichfalls auf faulem Holz und faulenden Pilzen leben. Siebenmann beschreibt diesen Pilz folgendermaßen:

Hyphen durchsichtig, farblos, später gelb bis braun, septiert verzweigt (Fig. 26, *b*) Durchmesser = 2—3 μ.

Fruchtträger dünner als das Mycel. Aeste reichlich, paarig und gegenständig, oft wieder verzweigt.

Sporen einzeln auf der Spitze der Zweige, gegen den Fruchtträger sich verjüngend, bei der Reife rauchgrau, eiförmig (Fig. 26, c). 5:3 μ Durchmesser. Bündelförmige Mycelstränge und Stammbildung mit normaler Konidienbildung sehr häufig.

Aehnliche Fruktifikationsstände wie Verticillium bildet das in neuester Zeit von BLOCH & VICHER beschriebene Mastigokladium (Kladiose erzeugend) s. S. 19.

Durch pathogene Schimmelpilze erzeugte Erkrankungen der Menschen und Tiere.

A. Bronchopneumonomykosen.

Während die Verschimmelung der Lungen bei Vögeln schon seit 1815 bekannt war, ist dieser Befund bei Menschen erst im Jahre 1847 erhoben worden. BENNET hatte zwar schon früher in den Kavernen einer tuberkulösen Frau Pilze gefunden, RAIER auf der veränderten Pleura von Phthisikern bei Pneumothorax und REMARK 3 Jahre später im Auswurf eines Pneumonikers nachweisen können, aber die erste Beobachtung einer echten durch Aspergillus verursachten Bronchopneumonomykose machten BAUM, LITZMANN & EICHSTETT bei der Sektion einer an Lungenbrand gestorbenen Frau. Die erste wissenschaftliche Beschreibung solcher Fälle mit ganz genauer Bestimmung der Pilzart rührt von VIRCHOW [101] 1856 her. VIRCHOW fand dreimal Gangränherde, die sich von dem gewöhnlichen Lungenbrand durch ihre Geruchlosigkeit leicht unterscheiden ließen, einmal nur Schimmelrasen in den Bronchien bei einem an Dysenterie gestorbenen Mädchen. Die frischen Lungenherde bei den anderen Fällen hatten große Aehnlichkeit mit hämorrhagischen Infarkten. Es handelte sich nach VIRCHOW stets um sekundäre Befunde. Nach diesem waren es zunächst FRIEDREICH [83], v. DUSCH & PAGENSTECHER [80], die ähnliche Fälle beschrieben, d. h. bei der Sektion geruchlose Kavernen fanden, die aus hämorrhagischen Infarkten durch sekundäre Ansiedelung von Schimmelpilzen entstanden zu sein schienen. Bestimmung der Pilze fehlt; auch in dem dann von COHNHEIM [79] beschriebenen Fall, der einen isolierten Herd in der Lunge betraf, ist eine Bestimmung der Art nicht gemacht worden. Die nächsten drei Beobachtungen stammen von FÜRBRINGER [84] und sind deshalb besonders erwähnenswert, weil bei zwei derselben die Bestimmung des Pilzes aus den Fruktifikationen Mucor ergab. Das sind also die zwei ersten Beobachtungen von Mucor beim Menschen und mit dem PALTAUFschen Fall die drei einzigen. Die Deutung geschah im VIRCHOWschen Sinne. Dagegen ließ es WEICHSELBAUM [102] in seinem Fall dahingestellt, ob nicht die Schimmelpilze (Aspergillus) auch einmal in nicht vorher erkranktem Gewebe sich angesiedelt hätten. Es folgen nun Mitteilungen von LICHTHEIM [50], WHEATON [103], BOYCE [78] mit Befunden, die den oben erwähnten mehr gleichen. Der Fall von KOHN [88] ist sehr bemerkenswert und wichtig, da KOHN die Lungeninfarkte nicht als primär auffaßt, sondern sie ebenso wie die Gefäßthrombosen als durch die Schimmelwucherung entstanden hinstellt. Er räumt den Schimmelpilzen das erste Mal eine primäre Aktion ein, indem er ihnen als Wirkung umschriebene Nekrosen und demarkierende Entzündung zuschreibt. (Den sehr interessanten Befund PALTAUFS besprechen wir unter Allgemeinerkrankung durch Mucor.)

Hier müssen wir die neueren Arbeiten der französischen Schule über die Pseudotuberculosis aspergillina erwähnen. Nach diesen Autoren (s. geschichtl. Uebersicht) soll bei dem Menschen eine primäre Lungenmykose existieren, die unter dem Bilde der Lungentuberkulose verläuft, aber auch mit dieser kompliziert sein kann, wodurch natürlich die Deutung der Befunde sehr erschwert wird. Den Anstoß zu diesen Arbeiten gab eine kurze Mitteilung, die CHANTEMESSE [36] auf dem zehnten internationalen Kongreß in Berlin machte. Er berichtete zunächst von einer Erkrankung der Tauben, welche von Maconne und Italien in Paris eingeführt und verkauft werden. Die Krankheit verläuft unter dem klinischen Bilde der Tuberkulose der Lungen, der Leber, seltener des Oesophagus, der Eingeweide und der Nieren, manchmal auch der Mundhöhle. Die Knötchen enthalten Mycelien von Aspergillus fumigatus. Er vermutet eine ähnliche Erkrankung bei den Taubenmästern, die an der Lunge infolge ihres Berufs erkrankt sind. Ihr Sputum enthält Pilzfragmente und ruft, Tauben venös eingespritzt, eine Pseudotuberkulose hervor. Disponiert werden die Mäster durch die starken Exspirationen, die sie während des Mästens*) mit ihrem eigenen Mund machen müssen, angesteckt durch die Pilzsporen, die zweifellos der Mastbissen, der aus Getreidekörnern besteht, enthält**). Die Entwickelung der Erkrankung

---

*) Der Mastbissen wird im Mund gehalten und den Tauben in die Schnäbel hineingetrieben.

**) Auch durch die schimmelkranken Tauben kann natürlich Ansteckung erfolgen.

glich völlig einer chronischen Lungentuberkulose. Ein Obduktionsbefund lag nicht vor. Rénon [55] hat diese Erkrankungen am genauesten verfolgt und mehrere Fälle zusammengetragen. Auch bei den Pariser Haarkämmern, welche die aus den Lumpen gesammelten Haarbüschel heraussuchen, mit Mehl entfetten (das pathogene Pilzsporen enthalten soll), und dann auskämmen, soll eine Krankheit infolge des kossalen giftigen Staubes, der bei ihrer Arbeit aufwirbelt, beobachtet werden, eine Affektion, die mit der Taubenmästerkrankheit identisch sein soll. Diese Pseudotuberkulose, die von chronischer Tuberkulose nicht ohne Untersuchung des Auswurfs zu unterscheiden ist, auch typhusähnliche Infektionen und Septikämie vortäuscht, verläuft sehr chronisch, zeigt Tendenz auszuheilen oder geht in echte chronische Tuberkulose über. Es sind aber bis jetzt noch keine beweisenden Sektionen gemacht worden. Inwieweit es sich also dabei um eine selbständige Krankheit handelt, muß abgewartet werden. Dasselbe gilt von der Erkrankung der Schwammreiniger (Tersanchy [99] zit. bei Sticker).

Besonders bemerkenswert ist die schon mehrfach zitierte Arbeit von Saxer [97] welche nicht nur eine genaue, völlig objektiv kritische Besprechung der gesamten Schimmelliteratur bringt, 5 eigene Beobachtungen über primäre Aspergillusmykose mitteilt, sondern auch durch zahlreiche Experimente an Tieren ganz überzeugend nachweist, daß Aspergillus fumigatus in der Lunge selbständig Entzündung, Nekrose und geruchlose Höhlenbildung macht. Hiernach wird es wahrscheinlich, daß viele der bis dahin für sekundär gehaltenen Fälle primär durch Schimmel erzeugt worden sind. Es muß aber betont werden, daß in allen bis jetzt beobachteten Fällen irgend eine, wenn auch geringe, pathologische Veränderung in der Lunge neben den sicher durch Schimmel hervorgerufenen bestanden hat: gewöhnlich pneumonische Prozesse. Das stimmt auch mit dem Verhalten der anderen pathogenen Hyphomyceten überein, die ohne Läsion des Gewebes nicht zum Haften bei den Versuchstieren zu bringen sind! (Soor.)

Nach Sticker [98] kann die Aspergillusmykose bei Menschen sporadisch oder endemisch auftreten. Im ersteren Falle handelt es sich fast stets um schwache, an anderen Krankheiten leidende Individuen. Sticker führt 39 Fälle aus der Literatur auf und nur 5, wo die Krankheit von Haus aus gesunde Personen befiel.

Alle die aufgeführten Erkrankungen werden durch Aspergillus fumigatus erzeugt. Einen sicheren Fall, wohl den ersten genau bearbeiteten, von sekundärer Lungenverschimmelung, der durch Aspergillus niger (Sterigmatocystis antacustica) in einer tuberkulösen Lunge eines Menschen hervorgerufen wurde, beschreibt Risel [93]. Es wurden zwei Kaninchen intravenös mit Sporenaufschwemmung von dem isolierten Aspergillus-niger-Stamm mit Erfolg infiziert und dadurch der Beweis geführt, daß dieser Aspergillus-niger-Stamm im Tierkörper pathogene Eigenschaften entfalten konnte. Risel fand im Gegensatz zu Rothwell [95] und Macé [89] keinen Unterschied in der Intensität der Erkrankung zwischen Aspergillus niger und fumigatus.

Ferner teilt Risel noch 2 Fälle von Aspergillus-fumigatus-Mykosen mit, von denen der erste sich als eine in der Ausheilung begriffene primäre Lungenmykose im Sinne Saxers darstellte, der zweite aber als sekundäre Ansiedelung in der Lunge auf tuberkulöser Basis aufgefaßt werden muß.

Die Veränderungen der primären Aspergillusherde in der Lunge beschreibt Saxer [97]: Schon makroskopisch ist der eigentliche Herd gegen die Umgebung durch einen sehr deutlichen, sehr dunkel gefärbten Saum abgegrenzt. Das ganze innerhalb dieses Ringes gelegene Lungenparenchym ist vollständig abgestorben, kein Kern erscheint bei der Färbung normal. Dabei ist die Struktur erhalten. In der Mitte liegt das Schimmelmycel. Von einem eigentlichen Zerfall konnte auch in den größeren Herden nichts entdeckt werden. Arterien sind thrombosiert. Bronchus kolossal verschimmelt. Die zweite Zone, welche sich als fortlaufende Nekrose darstellt, wird von einem Ring zerfallener Leukocyten umgeben.

Vom Bronchus aus, der Fruktifikationsorgane enthalten kann, kann die Verschleppung der Sporen in andere Lungenteile stattfinden.

Die Herde lösen sich los, ohne einzuschmelzen und führen zur Entstehung der geruchlosen Gangränherde. Die Geruchlosigkeit dieser Schimmelhöhlen rührt von der gasaufsaugenden Kraft der Schimmelrasen her.

In neuerer Zeit vertreten wieder mehrere Forscher, wie Ritter [284], Hochheim [245], Nakayama [269] etc. die Ansicht, daß in ihren Fällen die Ansiedelung der Schimmelpilze in der Lunge auf dem Boden eines alten Infarkts etc., also nicht primär zustande gekommen sei.

Die Seltenheit der Lungenverschimmelungen im Vergleich mit der enormen Verbreitung der Erreger, macht es mir sehr wahrscheinlich, daß die sekundäre

Ansiedelung die gewöhnliche Art der Verschimmelung, die primäre Erkrankung die große Ausnahme darstellt. Hyphomyceten siedeln sich auf normaler Schleimhaut nicht an und mindestens muß daher eine primäre Läsion vorhanden sein, damit die Schimmelpilze haften können.

Die künstlichen Inhalationsversuche beweisen nichts gegen diese Anschauung, denn hier wirken die enormen Mengen der Schimmelpilzsporen mechanisch als Entzündungserreger, bereiten sich also selbst den Nährboden vor. In der Natur werden so massige Pilzsporenverstaubungen wie im Experiment wohl nie in die Atmungswerkzeuge gelangen.

Bei Säugetieren kommt die Krankheit spontan beim Pferd (PECH [91], RIVOLTA [94], SCHÜTZ), bei Ochsen, die mit Schlempe gefüttert werden (ZÜRN [109]), (Pilz von O. E. R. ZIMMERMANN als Aspergillus fumigatus bestimmt), bei Schafen (v. HELLENS [85]), Hunden und Hirschen vor. Sehr häufig ist die Krankheit bei allen möglichen Arten von Vögeln, wo sie große Verheerungen anrichten kann (SCHÜTZ [193]). Ich selbst beobachtete vor Jahren eine große Epidemie im Vogelstande eines Leipziger Vogelhändlers. Es starben täglich 5—10 Tiere, wochenlang. Die Krankheit ging von exotischen Vögeln aus, die im Schiffsraum während der Ueberfahrt in Käfigen untergebracht waren, die in der Nähe der Schiffsmaschine aufgehängt waren, ergriff aber auch einheimische Vögel. Der gezüchtete Pilz erwies sich als Aspergillus fumigatus. Die histologischen Veränderungen in der Lunge bei Vögeln sind von SCHÜTZ am genauesten beschrieben worden.

Der anatomische Befund bei den Säugetierlungen ist dem des Menschen ähnlich. Es finden sich miliare, erbsengroße Knötchen in großer Anzahl über die ganze Lunge verbreitet, die, mitunter verschmolzen, wallnußgroße Knoten bilden. Sie bestehen entweder aus einer bindegewebigen Kapsel mit eiterigem, pilzhaltigem Zentrum oder aus lobulären kleinsten Entzündungsherden, deren Zentrum von einem breiten Schimmelrasen eingenommen und deren Peripherie vom gesunden Gewebe durch eine hämorrhagische oder hepatisierte Zone abgegrenzt wird (FRIEDBERGER & FRÖHNER [82], S. 93). Es kommen auch pathologisch-anatomische Befunde vor, die beim Pferde mit Brustseuche (THARY & LUCET [100]), beim Rinde mit Lungenseuche verwechselt werden können. Bei sehr akutem Verlauf kann sich vollständig das Bild einer Fremdkörperpneumonie mit folgendem Lungenbrand entwickeln.

Als therapeutische Maßnahmen kommen beim Menschen die Anwendung von Joddämpfen (HERTERICH [86]) oder die Einatmung von ätherischen Oelen (STICKER [98]) in Frage, ebenso kann Jodkali oder Arsenik innerlich empfohlen werden. Geheilter Fall von BACCASANI [76] nach intensiver Jod-Arsenbehandlung in 14 Tagen. Bei den durch die Beschäftigung erkrankten Patienten ist selbstverständlich auf das Aufgeben derselben zu dringen.

Bei Tieren werden ähnliche Mittel empfohlen.

B. Otomykosen.

Die erste Beobachtung von Schimmelpilzen im Ohr rührt von MAYER her, der im Jahre 1844 bei einem 8-jährigen Mädchen, das an Ohrenfluß litt, im Gehörgang cystenförmige Pilzmassen fand, die der Beschreibung nach von einem Aspergillus herrührten, es folgt dann ein Fall von PACINI aus dem Jahre 1851 mit Aspergillus niger, einer von GROVE 1857, der einen Pilz fand, der dem MAYERschen glich und 1859 die genaue Beschreibung eines Falls durch KRAMER, bei dem sich ebenfalls Aspergillus niger fand, den er Sterigmatocystis antacustica nannte. In den folgenden Jahren mehren sich die Beobachtungen und Veröffentlichungen über Ohrpilze. Hervorzuheben sind die Arbeiten von SCHWARTZE und v. WREDEN, die die parasitäre Natur der Pilze behaupteten und verteidigten, von BÖKE, BEZOLD, POLITZER usw. Die genauesten Studien über die Ohrmykosen hat SILBERMANN in seinem Buche „Die Fadenpilze" niedergelegt, in dem auch eine umfassende Literaturübersicht vorhanden ist. Es existiert zu diesem Werke ein Nachtrag aus dem Jahre 1888. Von der neueren Literatur ist die Veröffentlichung von HATCH & ROW [105] bemerkenswert, die in Indien, wo die Ohrmykose eine sehr häufige Erkrankung ist, 22 Fälle in einem Monat beobachteten und nur einmal konstatieren konnten, daß vor der Invasion mit Schimmelpilzen schon eine Ohrerkrankung bestand. Es handelt sich also dort fast immer um primäre Erkrankungen. Sie fanden Asp. niger, viridescens, fumigatus, albus, glaucus und flavescens.

Die Otomykose ist eine häufige Erkrankung. Nach SIEBENMANN [107] ist sie mit 0,5—1 Proz. an allen Ohrenkrankheiten beteiligt, Männer sind mehr dispo-

niert als Frauen, Gärtner und Landleute wegen ihrer Beschäftigung mit befallenen Pflanzen besonders häufig erkrankt. Instillation mit Oel, Glyzerin und Bohren mit Instrumenten scheinen die Ansiedelung der Pilze zu begünstigen. Arme werden häufiger befallen als Wohlhabende.

Nicht jeder Schimmelpilzbefund im Ohr besitzt pathognomische Bedeutung. Häufig ist das Ohr gesund und die Ansiedelung des Pilzes auf das Cerumen beschränkt. Nur wo die Pilze mit ihren Mycelien in den Geweben Fuß gefaßt haben, kann man den Pilzen eine pathologische Rolle zutrauen und auch da ist es oft schwer, ja, in vielen Fällen überhaupt nicht möglich, zu entscheiden, ob die Pilze sekundär auf schon krankhaften Geweben gewachsen oder ätiologisch an den vorhandenen krankhaften Gewebsveränderungen beteiligt sind.

Wenn die Pilze im Ohr gefunden werden, so besteht sehr häufig einfacher seröser Katarrh, seltener eiteriger Ausfluß; gerade das Serum stellt einen sehr günstigen Nährboden für die in Frage kommenden Schimmelpilze dar, während sie auf gesunder Epidermis, wie die Versuche Siebenmanns gezeigt haben, nur schlecht fortkommen. Von Symptomen wären zu nennen Jucken, subjektive Geräusche, ganz selten krupöse Entzündungen, auch Taubheit, wenn der ganze Kanal verstopft ist (Hatch & Row). Der Sitz der Pilze ist das Trommelfell und innere Drittel des Gehörgangs; wenn das Trommelfell verletzt ist, so kommt es auch, allerdings nur ausnahmsweise, zum Uebergreifen der Krankheit auf die Paukenhöhle (Myringomycosis). Symptome: Ohrensausen, Schwerhörigkeit, heftiger Schmerz.

Der am häufigsten im Ohr gefundene Pilz ist der Aspergillus fumigatus, dann der Aspergillus niger, ungefähr ebenso häufig wie dieser das Verticillium Graphii (s. Fig. 26 auf S. 30), das ganz eigentümliche klinische Formen, wie fötiden Ausfluß und croupöse Entzündungen mit mächtiger Membranbildung verursachen kann, seltener erscheint Aspergillus flavus und nidulans und nur ausnahmsweise Mucor corymbifer und septatus. Am Trommelfell besonders sind die Fruktifikationen entwickelt (Urbantschitz[108]).

Als große Seltenheit ist der Befund des Microsporon furfur zu betrachten, das einmal von Kirchner[106] bei einem Mann im Ohr gefunden wurde, der an starkem Ohrjucken litt. Der Patient hatte auch an der Brust und am Hals Pityriasis versicolor. Endlich hat Siebenmann auch noch ein Penicillium im kranken Ohr gefunden, das er wegen seiner Kleinheit Penicillium minimum benannt hat.

Der Verlauf der Affektionen ist bei richtig eingeleiteter Therapie stets günstig. Dauer: 5—7 Tage. Als unangenehme Komplikation ist das Ekzem des äußeren Gehörganges zu nennen, das Exsudation setzt und dadurch zur Begünstigung der Schimmelvegetation beiträgt. Rezidive dann nicht selten. Bleibende Röte spricht für Rezidiv, Schwinden derselben für Heilung.

Die einfachste und sicherste Therapie besteht in Ohrbädern von 2-proz. Salicylalkohol, 3mal täglich. Nach wenigen Tagen sind meist alle Beschwerden und auch die Ursache derselben, die Schimmelpilze, verschwunden. Urbantschitsch empfiehlt 6-proz. Lapiseingießung.

Bei Tieren sind ebenfalls Ohrmykosen, wenn auch nicht gerade häufig, beobachtet. Zürn[109] fand mehrfach bei Hunden Aspergillusrasen auf der entzündeten Haut des äußern Gehörganges, auch Spinola und Gotti; beim Pferd Goodall (zit. nach Zürn).

C. Fadenpilze in der Nase, im Nasenrachenraum und in den Nebenhöhlen.

Von Verschimmelungen der Nase sind nur wenig Notizen in der Literatur zu finden. Der erste Fall stammt von Bernhard Langenbeck. Er fand in den Nasenhöhlen eines rotzkranken Pferdes einen nicht näher bestimmten Pilz mit farblosem Mycel und rosenkranzartig aneinandergereihten rotbraunen Sporen. Eine zweite Angabe findet sich 1856 bei Virchow, der in dem Nasenschleim einer alten Frau Puccinia-graminis-Sporen in großer Anzahl sah, die er auch sonst schon häufiger in pathologischen Se- und Exkreten bemerkt hatte. Einen pathognomischen Wert legte ihnen Virchow nicht bei. Der erste genau beschriebene Fall rührt von Paul Schubert[113] 1885 her, der auch die gefundenen Pilze bestimmte. Es handelte sich um eine mächtige Wucherung von Aspergillus fumigatus im Nasenrachenraum und in der Nase. Bald darauf bemerkte er bei einer zweiten Patientin auf einer der Muschel aufsitzenden Borke einen kleinen Pilz, der sich gleichfalls als Aspergillus fumigatus erwies. Es folgt

nun ein Zwischenraum von 6 Jahren, ohne daß weitere hierhergehörige Beobachtungen bekannt geworden wären. Dann erfolgte wiederum durch SCHUBERT[114] die Beschreibung folgenden höchst bemerkenswerten Falls: Bei einem Brenner, der an Nasenverstopfung und lästigem Ausfluß litt, ergab die Spiegelung beide Nasenhälften im Bereich der unteren und mittleren Muschel vollständig ausgefüllt mit einem graugrünen, schmierig-bröckligen Sekret von widerlichem, doch nicht an Ozaena erinnerndem Geruch. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorhandensein eines Fadenpilzes, zwischen dessen Mycel langgestreckte zylindrische Konidien sichtbar waren. Sie waren einzellig, schwach sichelförmig gekrümmt und an der Ansatzstelle etwas zugespitzt. Die Bestimmung des Pilzes durch FERDINAND COHN konnte nicht genau ausgeführt werden, da aus äußeren Gründen Kulturen nicht angelegt worden waren. Indes ließ sich erkennen, daß der Pilz Aehnlichkeit mit gewissen Isarien hatte, welche in den Larven, Puppen und vollkommenen Zuständen vieler Insekten sich als Parasiten entwickeln und diese Tiere töten (s. S. 17).

Weitere Fälle von Verschimmelungen der Nase haben dann noch SIEBENMANN, DUNN[111] und DEILE[110] (Aspergillus fumigatus) veröffentlicht. Schimmelpilze in der Kiefernhöhle fanden ZARNIKO[115] und MACKENZIE[112]. Von pathogenen Pilzen sind bis jetzt nur Aspergillusarten und Soor (siehe d.) nachgewiesen worden. Verschimmelung der Nase bei Tieren ist merkwürdigerweise bis jetzt noch nicht beobachtet worden.

Die Symptome bestehen in Jucken, Niesen, Absonderung einer scharfen Flüssigkeit aus der Nase, Verstopfung des Lumens. Diagnose wird durch mikroskopische Untersuchung resp. Kultur gestellt. Die Prognose ist günstig, wenn das primäre Leiden, das wohl immer zur Ansiedelung der Schimmelpilze in der Nase Bedingung ist, da die unverletzte Nasenschleimhaut einen sehr ungünstigen Nährboden für sie darstellt, günstig ist. Die Therapie besteht in Entfernung der Pilzmassen durch Spritzen und Behandlung mit 4-proz. Borsäurelösung und Borsäurepulver.

D. Keratomycosis.

Durch Schimmelpilze erzeugte Keratitis ist eine äußerst seltene Krankheit. Es sind bis jetzt überhaupt nur ganz wenige Fälle beschrieben worden. Den ersten Fall hat LEBER[124] beobachtet. Er betraf einen 45-jährigen Landmann, dem bei der Arbeit an der Dreschmaschine eine Haferspelze ins Auge flog. Zentrales Hornhautgeschwür mit Hypopyon. Heilung mit totalem Leukom. Den zweiten Fall beschrieben BERLINER[117] und UHTHOFF[131]. Es handelt sich auch hier um einen Landmann, dem beim Obstschütteln eine Birne gegen das Auge flog. Bestimmung des Schimmelpilzes fehlt. Den dritten Fall hat ERNST FUCHS[119] genau beschrieben. Der Patient war 53 Jahre alt, seiner Beschäftigung nach Müller. Er war unter Fieber erkrankt, wobei sich sein rechtes Auge entzündete (wahrscheinlich Herpes auf der Cornea), die Conjunctiva sah aus wie Trachom, aber ohne Infiltration der Uebergangsfalte. Hornhaut getrübt, abgeflacht. Hypopyon. Synechien. Belag gelb, bröckelig, aus Pilzfäden bestehend. Die Bestimmung ergab Aspergillus fumigatus. Nach dem Abheben des Belags ersetzte sich dieser. Die Fäden dringen ungefähr $^1/_2$ mm in die Hornhaut ein. Die befallene Hornhaut erwies sich bei der histologischen Untersuchung als abgestorben. Tiefere Partien normal. Am Rande kleinzellige Infiltration. Einen vierten Fall beschrieben UHTHOFF & AXENFELD[132]. (Erde war ins Auge geworfen worden.) Weitere Fälle SCHIRMER[130], RÖMER[129], MARTIN[127], OSTERROHT[128], BUCHANAN[118], JOHNSON[120], KAYSER[121], KAMPFERSTEIN[122].

Ein Unikum bildet die von KÖLLNER[123] beschriebene Schimmelpilzerkrankung der Sclera durch Aspergillus fumigatus (Holzsplitterverletzung).

Ebenso selten dürfte die Beobachtung LÖWENSTEINS[126] sein, der im Tränengang einen nicht bestimmbaren Schimmelpilz beschrieb.

Endlich ist die Arbeit ZADES[133] bemerkenswert, der zum ersten Mal Fruktifikationsorgane des Aspergillus fumigatus in einem wahrscheinlich lufthaltigen Gewebsdefekt der Cornea eines Kaninchens fand.

Aus diesen Fällen ersieht man, daß zum Zustandekommen der Krankheit eine, wenn auch leichte, Verletzung Bedingung ist, daß fernerhin nur Leute die Krankheit zu akquirieren scheinen, welche viel mit Futtermitteln, Mehl oder befallenen Pflanzen in Berührung kommen. Das mehrmals beobachtete Hypopyon ist nicht auf Kosten der Schimmelpilze zu setzen, sondern als durch sekundäres Einwandern von Spaltpilzen aus der Conjunctiva erzeugt zu be-

trachten (BAUMGARTEN[116]). Der Verlauf ist langwierig, es tritt zuletzt Heilung mit oder ohne Leukombildung ein.

Bei Tieren wird die spontane Keratomycosis nicht beschrieben, indes hat LIST[125] beobachtet, daß ein Kaninchen, welches Aspergillus-fumigatus-Sporen ausgesetzt war, während eines Inhalationsversuches eine Keratomycosis akquirierte.

E. Vorkommen von Schimmelpilzen im Magen.

Es ist natürlich, daß sich im Magen stets Schimmelpilzsporen befinden müssen, weil ja die Nahrungsmittel des Menschen dieselben enthalten, ebenso sicher ist es aber auch, daß es zum Auskeimen der Sporen, selbst wenn sie in kolossalen Mengen in den Magen eingeführt werden, wie es z. B. beim Genuß von saurer Milch oder beim Verzehren einiger Käsearten geschieht, auf der Magenschleimhaut für gewöhnlich nicht kommt. So haben auch die meisten Kliniker die pathologische Bedeutung der Schimmelpilze für die Magenschleimhaut nicht allzuhoch angeschlagen und höchstens wird ihnen Bedeutung zugesprochen, wenn sie mit anderen Mikroorganismen im Mageninhalt in größerer Menge gefunden werden (EINHORN[139] 1901).

Indes hat sowohl v. WAHL wie auch RECKLINGHAUSEN Mykosen des Magens beobachtet, bei denen die Pilzelemente in die Drüsenschläuche eindrangen und Nekrose erzeugt hatten. Die Pilze konnten nicht bestimmt werden, KLEBS[141] denkt aber, daß es sich um Leptothrix gehandelt habe. Auch NAUNYN[144] berichtet von zwei Magenerkrankungen, bei welchen bei der Ausspülung des Magens Schimmelpilze zutage getreten sind. Hier wäre die fast vergessene Arbeit von WETTSTEIN (1885, zit. nach ZOPF, S. 39 und 40) zu erwähnen; WETTSTEIN glaubt als Ursache des Sodbrennens (Pyrosis) den Rhodomyces Kochii annehmen zu müssen, einen Schimmelpilz, der besonders in physiologischer Beziehung interessant ist, da seine Sporen bei Lichtabschluß besser keimen, als bei Lichtzutritt, durch Temperaturen von —7° C abgetötet und seine Dauersporen erst bei Temperaturen von + 115° C vernichtet werden. Dieser Rhodomyces ist wahrscheinlich mit dem Rhodomyces erubescens verwandt, der lediglich in der graviden Fruchthöhle des Meerschweinchens infektiös wirkt und von ASCHER[134] entdeckt wurde. Eine ähnliche Beobachtung wie WETTSTEIN hat EINHORN[139] gemacht, der in mehreren Fällen intensiver Hyperchlorhydrie, zuweilen auch mit Hypersekretion und Erbrechen verbunden und bei Gastralgien mit normaler oder herabgesetzter Magensaftsekretion Schimmelpilze fand, die seiner Beschreibung und den Abbildungen nach einem oidienbildenden Schimmelpilz angehören. Eine Züchtung der Pilze wurde durch DUNHAM versucht, es gelang aber nicht, Fruktifikationen zu erzeugen, nur auf Brot wucherten banale Schimmelpilze, worauf auch DUNHAM mit Recht keinen Wert legt. Die Pilze scheinen fest auf der Magenwand gesessen zu haben, da sie auch nüchtern nachweisbar waren, also nicht durch den Chymus weggespült wurden. Die Pilze sind in dem Wasser, das bei den Magenausspülungen zurückkommt, als Häute und Fetzen von braun-grüner Farbe enthalten, in verschiedener Menge, 4—40 Stück. Größe der Flocken 2—5 mm im Durchmesser. Als Therapie scheinen sich Ausspülungen mit 1—2-proz. Argent.-nitric.-Lösung zu bewähren, da nach denselben die Schimmelflocken seltener wurden, dann verschwanden und mit diesen auch häufig die Beschwerden der Patienten. Daß die Schimmelpilze die Ursache der Beschwerden bilden, läßt sich natürlich nicht beweisen, wird auch nicht von EINHORN behauptet.

Auch PETERSEN[145] fand bei Leuten mit Magenstörungen, Sodbrennen etc. Schimmelpilze, welche als Denatium pullulans bestimmt wurden.

Wichtiger als diese älteren Angaben, welche sich auf Beobachtungen bei Lebenden beziehen, erscheinen mir zwei neuerdings erhobene Sektionsbefunde von MARCHAND[143] und BENEKE[136].

MARCHAND fand bei der Sektion eines, merkwürdigerweise an Steinpilzvergiftung gestorbenen Dienstmädchens im Magen zwei schwarzbraune Geschwüre mit starker Infiltration der Umgebung und Nekrose bis in die Muscularis reichend. Dieselben waren von dicken, unseptierten, fruktifikationslosen, verzweigten Fadenpilzen durchsetzt. Außerdem fanden sich Unmassen grampositiver Stäbchen. MARCHAND meint, daß auf dem Boden von toxischen primären Geschwüren die Schimmelpilze sich sekundär festgesetzt hätten. Eine Bestimmung der Pilzart liegt leider nicht vor. M. meint, es habe sich um eine Mucorart gehandelt.

In dem BENEKEschen[136] Falle hatten sich die Schimmelpilze gleichfalls auf Geschwüren angesiedelt, die infolge von Darminvagination entstanden waren. Ungefähr in der Mitte der kleinen Kurvatur fand sich eine ca. zweimarkstück-

große, gelbgrün pigmentierte Stelle mit mehreren, an Pilzrasen erinnernden, verschieden gefärbten, konzentrischen Ringen. Stellenweise fand sich radiäre Streifung. Der Geschwürsgrund enthielt massenhafte, wenig septierte Mycelien mit grünlicher Körnelung des Protoplasmas.

Es ließ sich durch die mikroskopische Untersuchung der Schnitte nachweisen, daß die vorhandene Entzündung und Nekrose im Zusammenhang mit den eingedrungenen Schimmelpilzen stand. Es ergaben sich sehr ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei Soor kennen lernen werden.

Eine Züchtung der Pilze konnte auch hier leider nicht vorgenommen werden, da der Magen schon in Formalin gelegen hatte, als das Geschwür entdeckt wurde. Der Marburger Botaniker A. Meyer, der die Präparate sah, neigt sich der Ansicht zu, daß es sich um eine Mucorart gehandelt habe.

Durch diese beiden Fälle ist der Beweis geführt, daß Schimmelpilze sich im Magen während des Lebens sekundär ansiedeln und dann weiter zu Entzündung und Nekrose beitragen können.

Bei Tieren wird nach Genuß befallenen Futters, wie S. 18 und 19 angegeben, mykotische Magendarmentzündung beobachtet. Im Magen von Bienen findet sich mitunter der Mucor melittophthorus.

F. Pellagra und Schimmelpilze.

Daß die gewöhnlichen Schimmelpilze Toxine bilden können, die Tieren einverleibt, Krankheiten und tödliche Vergiftungen hervorzubringen imstande sind, erwähnten wir Seite 22. Auf diese Eigenschaft der Schimmelpilze, besonders des Penicillium glaucum und Aspergillus fumigatus, wird von verschiedenen Autoren die Aetiologie der Pellagra zurückgeführt. Die Pellagra ist eine eminent chronische Krankheit der Haut, des Verdauungstraktus und des Nervensystems, die bestimmt in irgendeinem Zusammenhang mit dem Genuß von Mais stehen muß. Besonders Ceni & Besta haben in einer großen Menge von experimentellen Arbeiten den Beweis zu erbringen gesucht, daß ganz bestimmte Schimmelpilze, die sie auf Mais und in den Organteilen von Pellagraleichen fanden, ätiologisch verantwortlich zu machen seien. Es ist natürlich hier nicht der Platz, eine Kritik der Pellagrafrage aufzurollen, es sollen hier nur zur Orientierung die Hauptpunkte erwähnt werden, die für und gegen die ätiologische Bedeutung gewisser Schimmelpilze zu sprechen scheinen.

Die Giftbildung der Aspergillus- und Penicilliumstämme, die aus Gegenden stammen, in denen Pellagra einheimisch ist, ist viel größer, als die unserer einheimischen Stämme (Otto[157]). Letztere, nach Italien versetzt, werden ebenso toxisch, wie die italienischen Stämme. Die Periode größter Giftigkeit fällt mit dem Frühling und Herbst zusammen, im Winter sind Extrakte selbst italienischer Stämme wirkungslos. Die Pellagra ist eine Krankheit, bei der regelmäßige Perioden von Verschlimmerung und Wohlbefinden an bestimmte Jahreszeiten geknüpft sind. Endlich sind die Symptome, welche die aus den Schimmelpilzen hergestellten Extrakte bei den Versuchstieren hervorbringen, durchaus gewissen Pellagrasymptomen ähnlich. (Erregende und paralysierende Wirkung.)

Viele Punkte in den Arbeiten von Ceni und seiner Schule halten aber einer ernsthaften Kritik nicht stand, und besonders die Hauptfrage, wie die Pilze einwirken sollen, ob als Sporen oder als Zersetzer des Nährmittels, ist noch unklar gelassen. Ebensowenig geben die pathologisch-anatomischen Befunde irgendwelche Anhaltspunkte für die Behauptung Cenis, daß Aspergillus- und Penicilliumsporen regelmäßig in den Organen von Pellagraleichen gefunden werden. Audenino[148] (1909) kommt auf Grund seiner Fütterungsversuche bei

Tieren zu dem Resultat, daß verschimmelte Nahrung keine Pellagra erzeugt, daß auch Schimmelpilze allein diese Krankheit nicht hervorrufen, sondern daß nur verschimmelter Mais pellagrogen ist. Der Mais sei ein viel besserer Nährboden für Schimmelpilze als die übrigen Cerealien, und deshalb finde eine besonders kräftige Entwickelung auf ihm statt, wodurch seine pathogene Rolle sich erklären ließe. Das beste Nahrungsmittel für Schimmelpilze ist aber fraglos Roggenbrot. Wenn die Ansicht Audeninos richtig wäre, müßte dieses im verschimmelten Zustande und auch die Reinkulturen der Schimmelpilze selbst pellagrogen wirken, was nicht der Fall ist. Die Ansicht Camurris[152], daß die Schimmelpilze auf dem Mais Enzyme entstehen ließen, die pellagraerzeugend wirken, hat dagegen entschieden viel für sich. Die Pellagra würde dann eine Analogie zu der Beri-Beri-Erkrankung bieten, welche, wie Schaumann in seinem Standardwerk sehr wahrscheinlich gemacht hat, durch Reisnahrung entsteht, die durch unzweckmäßige Behandlung ihrer wertvollsten Bestandteile, der Phosphorsäure, beraubt ist. Was dort das zu lange Kochen verschuldet, würden hier die Schimmelpilze verursachen, welche den schon an und für sich als Nahrungsmittel unzulänglichen Mais an wertvollsten Bestandteilen durch ihr Wachstum verarmen lassen.

Die Aetiologie der Pellagra ist, wie aus diesen sich widersprechenden Arbeiten hervorgeht, noch keineswegs geklärt. In neuester Zeit wird vielmehr von Tizzoni[159], Wolfe[160] u. a. behauptet, daß die Pellagra mit einem typischen Bacillus in ätiologischem Zusammenhang stehe, andere fassen sie als reine Ernährungsstörung auf, die mit dem Genuß von Mais zusammenhängt und stützen diese Theorie durch Fütterung mit einwandfreiem Mais an Versuchstiere, die dann an pellagraähnlichen Erscheinungen erkranken und zugrunde gehen (Luksch[156] u. a.). Nach Raubitschek, Lode und Horbaczewsky wirkt Maisfütterung bei weißen Mäusen nur unter dem Einfluß des Sonnenlichts schädlich. Antikörper gegen Maiseiweiß im Serum pellagr. Patienten sind nicht nachweisbar (Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 57, 1911).

G. Schwarze Zunge.

Als Ursache dieser Affektion glauben Ciaglinski & Hewelke[162] und Sendziak[165] in drei Fällen einen Mucor ansprechen zu müssen, den sie wegen seiner schwarzen Sporen Mucor niger nannten. Er zeigte keine pathogenen Eigenschaften für Kaninchen und gedieh nur gut bei 27° C, Gottheil[163] fand dagegen in einem Fall von schwarzer Zunge bei einem zweijährigen Knaben keine Pilze, sondern „eirunde, graue Körperchen“. Schmiegelow[166] züchtete aus einer ähnlichen Affektion einen Trichosporon chartaceum bezeichneten Pilz, ein anderer Pilz gehörte zur Familie Oospora.

Ich selbst habe einen typischen Fall von schwarzer Zunge mikroskopisch und kulturell untersucht, der mir von Herrn Dr. Delbanco in Hamburg überwiesen war. Es fanden sich nirgends schwarze Pigmente bildende Keime, sondern Hefen, Leptothrixrasen und massenhaft gewöhnliche Mundbakterien.

Schon aus diesen verschiedenen Mikroorganismenbefunden der Autoren kann man schließen, daß die Erkrankung mit keinem dieser Pilze etwas zu tun haben wird. Aus neueren Arbeiten von Blegvad[161] und Haenisch[164] geht auch mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß es sich bei der schwarzen Haarzunge um keine parasitäre Krankheit handelt, sondern daß sich die Papillae filiformes durch verschiedene Reize verlängern und dann durch Ingesta, Wein, Tabak und Medikamente eine schwarze Farbe annehmen (Blegvad).

Haenisch glaubt, daß die schwarze Färbung mit einem Verhornungsprozeß der hypertrophierten Papillae filiformes zusammenhängt, die an den Spitzen sich in eigentümlicher Weise pigmentieren.

H. Hauterkrankungen.

Man kennt unter dem Namen Caraté eine in Aequatorialamerika, sehr selten anderswo, vorkommende Hauterkrankung, bei der die mikroskopische Exploration der Schuppen das Vorhandensein von Pilzen erkennen läßt, die in der Mitte zwischen Aspergillus und Penicillium stehen und in den tiefen Schichten der Epidermis vegetieren. Es handelt sich dabei um Auftreten landkartenartiger Plaques mit starker Schuppung. Besonders werden die Minenarbeiter ergriffen, deren Füße beständig durch stehendes schwefelsäurehaltiges Wasser benäßt werden, überhaupt erscheint die Dermatose besonders an nicht von der Kleidung bedeckten Partien und soll durch Insekten verbreitet werden (Montoya y Florez[171]). Die Farbe der Plaques ist verschieden. Man kennt eine violette, rote, blaue und blauschwarze Nuance. Je nach der Rasse der befallenen Individuen scheint auch die Farbe der Affektion zu variieren. Eine kolorierte Abbildung findet sich in Pratique derm. S. 526. Die Krankheit wurde schon von Alibert[167], Rayer[173] (1835) und Gomez[170] (1879) beschrieben, ihre Pilznatur von Gastambide näher untersucht. In neuester Zeit hat sie Montoya y Florez zum Gegenstand sorgsamer Forschung gemacht, zum Teil diese Studien im Laboratorium von Sabouraud[174] fortgesetzt. Dieser hat die Resultate derselben in der Pratique dermatologique, Bd. 1, p. 756 u. 757 niedergelegt, auch eine Abbildung der Pilzart beigegeben. Eine genaue klinische Beschreibung der Affektion findet sich von Barre[174] im selben Handbuche S. 522 ff. Das Leiden ist ein überaus chronisches. Es entstehen an den zuerst gefärbten Partien später ungefärbte Stellen und narbige Einziehungen. Die Dauer ist unbegrenzt, die Behandlung schwierig.

Endlich wäre hier noch der Vollständigkeit wegen zu erwähnen, daß Aspergilluspilze mitunter auf der menschlichen Haut gefunden wurden, die längere Zeit mit Verbänden oder Prießnitzumschlägen behandelt worden war (Delépine[169], Olsen[172]), auch in ulzerierten Krebsknoten der Achselhöhle (Trump[175]), und in einem perityphlitischen Abszeß mit Fistel (Boström[168]) wurden Schimmelpilze (Aspergillus) nachgewiesen.

Rille schickte mir vor längerer Zeit einen Zehennagel zur Untersuchung, der Schimmelpilze in großer Menge beherbergte. Es handelte sich um Penicillium brevicaule (Bestimmung durch Wehmer in Hannover).

Allgemeinerkrankung durch Mucor.

In all den ziemlich zahlreichen Fällen von Sektionsbefunden von Bronchopneumonien beim Menschen, über die wir berichtet haben, ist nicht einmal Metastasenbildung von Schimmel in anderen Organen verzeichnet, obgleich bei der mikroskopischen Untersuchung mehrfach festgestellt worden war, daß in die thrombosierten Gefäße Mycelien gewachsen waren. Um so bemerkenswerter ist eine Beobachtung von Paltauf[71], bei der diese Metastasenbildung erfolgt war.

Es handelte sich um einen Mann, der an Enteritis erkrankt war mit sekundärer, zirkumskripter Peritonitis, anamnestisch war nichts bemerkenswert.

Die Sektion ergab multiple Abszesse im Gehirn, Lungenherde, eine submuköse Pharynxphlegmone mit glatter Schleimhaut, eine ebensolche einseitige Larynxphlegmone und zahlreiche Darmgeschwüre (Peritonitis). Ueberall erwies die mikroskopische Exploration das Vorhandensein eines nicht näher bestimmbaren Mucors.

Die Darmveränderungen waren nach Paltauf die ältesten, und hier der locus infectionis zu suchen, nach Baumgarten und Saxers Auffassung ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich auch hier um primäre Herde in der Lunge gehandelt haben kann. Die Veränderungen in Gehirn und Lunge sind den von Saxer gefundenen in histo-pathologischer Beziehung sehr ähnlich.

Durch Schimmelpilze künstlich erzeugte Erkrankungen bei Versuchstieren.

Aus der Einleitung ersahen wir, daß Grohe[180] der erste war, der bei Tieren Schimmelerkrankungen durch Injektion von Sporen experimentell erzeugte, und wie durch die Arbeiten von Grawitz[181], Lichtheim[188] und Baumgarten[177] besonders auch in ätiologischer Beziehung schnell Licht über unerklärliche Widersprüche in der Lehre geschaffen wurde. Besonders durch Lichtheims

und seiner Schüler Arbeiten wurde die Tatsache festgestellt, daß die Injektion von Sporen gewöhnlicher Schimmelpilze, selbst in größter Menge, der Blutbahn einverleibt, reaktionslos von den Versuchstieren vertragen wird, während die Injektion pathogener Schimmelpilze in genügender Menge den Tod der Versuchstiere in wenigen Tagen herbeiführt, und daß die klinischen Erscheinungen und die Sektionsbefunde nach der Art der Schimmelpilzsporen erheblich voneinander abweichen.

Wenn man Schimmelsporen von einer pathogenen Aspergillus- oder Mucorart Kaninchen in die Blutbahn in genügender Menge beibringt, so vergehen zunächst 24 Stunden, in denen keine krankhaften Symptome bemerkt werden. Nach dieser Latenz stellen sich folgende Erscheinungen ein:

Bei Mucorsporen: Freßlust vermindert. Mattigkeit, hochgradige Nierenschwellung, durch Palpation nachweisbar. Das Tier sitzt zusammengekauert in der Ecke; nach 48—72 Stunden Exitus.

Bei Aspergillus: Mattigkeit. Die Tiere liegen auf einer Seite mit schiefgestelltem Kopf. Lateraler Nystagmus. Rollbewegung bei Versuchen, die Zwangslage zu ändern. Gleichgewichtsstörungen persistieren bis zum Exitus, nach 72 Stunden. Bei Aspergillus nidulans fehlt die Gleichgewichtsstörung (Lindt[189]).

Diesem verschiedenen Verhalten der klinischen Erscheinungen entspricht auch das verschiedene pathologisch-anatomische Bild.

Die Gleichgewichtsstörungen bei dem Aspergillussporentier fanden ihre Erklärungen in der Lokalisation der Pilze im Labyrinth (Lichtheim).

Die sonstigen Verschiedenheiten gehen aus folgender Zusammenstellung hervor:

Mucor.	Aspergillus.
Meist größere Herde in der hochgradig geschwollenen Niere.	Kleine Herde in den Nieren. Allgemeinerkrankung der Niere tritt zurück.
Nierenbecken mit Pseudomembranen bedeckt.	Herzmuskel und quergestreifte Körpermuskeln stark befallen,
Hämorrhagische Nephritis.	Inneres Ohr.
Hämoglobinhaltiger Urin, neben roten Blutkörperchen.	
Lymphatischer Apparat des Darmkanals ist befallen,	
Die Mesenterialdrüsen und die Darmwand selbst.	
Die Peyerschen Plaques ähnlich wie beim Typhus.	
Leber und Milz häufig makroskopisch unverändert.	

Die histologischen Veränderungen der Erkrankung sind natürlich nach der Intensität der Erscheinungen verschieden hochgradig. In der Mucorniere zeigt die mikroskopische Untersuchung die Durchwaschung der ganzen Niere mit unseptierten Mycelien. Die Glomeruli sind in erster Linie befallen, die dort ausgekeimten Mycelien wachsen in das umgebende Gewebe und gelangen in die Harnkanälchen des Labyrinths wie der Markstrahlen, dann in die Tubuli recti des Marks. Sie steigen in den Sammelröhren herab bis zur Papille und erreichen so das Nierenbecken, wo sie die Pseudomembranen bilden helfen. Außerdem finden sich die histologischen Befunde der akuten parenchymatösen Nephritis. Die Kernfärbbarkeit hat allgemein gelitten. Die Mesenterialdrüsen enthalten gleichfalls viel Mycelherde im Lymphsinus, wie in den Follikularsträngen.

Peyersche Plaques zeigen hochgradige Veränderungen und Pilzmycelien auch dann, wenn man makroskopisch keine Veränderung findet. Die Darmschleimhaut ist gleichfalls stark von Mycelien durchzogen, sie sprießen im Innern der Follikel empor, umspinnen die Drüsen und gelangen dann zur Oberfläche. Auch die Exkremente sind pilzhaltig. Die Kernfärbung hat überall gelitten.

Milz, Leber, Knochenmark und alle übrigen Organe sind meist völlig frei, nur ausnahmsweise sind noch mikroskopisch Mycelien in Leber, Lunge oder Milz.

Im Gegensatz zu den Mucornieren sehen wir bei den Aspergillusnieren keine so allgemeine nephritische Veränderung, sondern eine mehr herdförmige,

auf die Pilzherde beschränkte. Diese sind besonders in der Rinde. Auch hier sehen wir die Fäden aus den Glomerulis herauskeimen und in den Harnkanälchen abwärts ziehen, sie erreichen aber nicht wie bei den Mucornieren die Papille. Die nephritischen Veränderungen sind ebenfalls die der akuten parenchymatösen Nephritis. Die Kernveränderungen sind aber auch hier deutlich ausgeprägt, vielleicht etwas weniger intensiv als bei den durch Mucor gesetzten Veränderungen. Ueberall in der Nähe der Pilze werden kleinzellige Infiltrationen bemerkt. In den Muskeln sind die Pilzfäden bei der Färbung deutlich zu erkennen. Man bemerkt hier Undeutlichwerden der quergestreiften Muskulatur und auch Kleinzelleninfiltration. Derselbe Befund im Psoas, Zwerchfell usw. Leber und Lunge meist frei, bei Aspergillus nidulans scheinen auch hier schon makroskopisch nachweisbare Herde vorzukommen (Eidam). Eiterung oder Abszesse erzeugen die Schimmelpilze nie.

Die einzelnen Arten der pathogenen Schimmelpilze sind nicht für alle Tierarten pathogen, auch nicht im gleichen Grade bei empfänglichen Tieren. So sind Hunde gegen Mucor immun, gegen Aspergillus nicht, Kaninchen sind kolossal empfänglich für Mucor, weniger für Aspergillus. Für Aspergillus sind außerdem folgende Tiere empfänglich: Katzen (Nieren und Herzmuskel), Meerschweinchen und Vögel. Mäuse scheinen immun.

Die Immunität der Muskeln der Versuchstiere bei Mucor ist nur eine scheinbare. Legt man die Mucorsporen vor dem Injizieren in Wasser und läßt sie quellen, so werden auch die Muskeln der Versuchstiere befallen: die kleinen Mucorsporen können die Gefäße der Muskeln passieren, die gequollenen nicht, sie bleiben in den Muskelkapillaren stecken und keimen aus (Ribbert[192]).

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die sogenannten aktinomycesähnlichen Wucherungen, wie sie in der Lunge der Versuchstiere gefunden werden, wenn man kleinere Mengen Sporen eingeführt hat und die Tiere deshalb länger am Leben bleiben. Sie bestehen aus einem kreisrunden Zentrum (den gekeimten Sporen), von welchem nach Art der Strahlen eines Sterns nach allen Seiten dünne fädige Ausläufer divergieren. Wenn die Enden, wie es oft vorkommt, keulenförmig angeschwollen sind, so zeigen sie in der Tat Aehnlichkeit mit Actinomycesdrüsen. Indes ist das Zentrum bei diesen keine Spore, sondern besteht gleichfalls aus Keulen oder feinen Mycelfäden. Sie kommen besonders häufig und schön bei Aspergillusmykosen vor und nehmen die Anilinfarben sehr kräftig an. Sie sind als Degenerationsformen aufzufassen und finden sich häufig in Riesenzellen, auch mit Leukocytenwall umgeben (Ribbert), aber auch frei.

Während die bisher beschriebenen experimentell erzeugten Mykosen dem natürlichen Infektionsmodus wenig entsprechen, sind die nun zu beschreibenden Arten der Infektion den natürlich beobachteten Erkrankungen ähnlicher.

Zunächst die

künstlich bei Tieren hervorgerufene Schimmelerkrankung der Hornhaut.

Sie ist besonders gut geeignet, um die pathologischen Veränderungen, die die Pilze setzen, zu beobachten. Bei Einspritzungen von Sporen in die Cornea entstehen am Depot der Sporen zunächst Leukocytenansammlungen; von da aus wachsen die Mycelien nach allen Seiten und bewirken Nekrotisierung des Hornhautgewebes. Um die nekrotische Zone entsteht ein dichter Leukocytenwall, Eiterung oder Einschmelzung wird nicht beobachtet, höchstens infolge sekundärer Eindringlinge. Es entsteht aber häufig eine starke fibrinöse Ablagerung in der vorderen Augenkammer und dem Glaskörper. Die lokale Krankheit kann durch Uebergang auf den Glaskörper zu einer allgemeinen Mykose mit tödlichem Ausgang führen.

Inhalationsmykosen der Vögel.

Durch die Verstaubung von pathogenen Schimmelpilzsporen in Gläsern, wo Vögel untergebracht waren, erzeugte Schütz[193] tödlich endende Lungenmykosen bei den Versuchstieren. Kleine Vögel erkranken schon nach 15 Minuten langer Inhalation und verenden nach 2—3 Tagen, Tauben nach 3 Tagen. Die Sektion ergibt die Zeichen der Pneumonie mit schlaffer Hepatisation. Die Pneumonie ist der katarrhalischen der Kinder vergleichbar, mit der Lupe bemerkt man in den roten hepatisierten Lungenteilen kleine graue Flecke mit diffusen Rändern. Diese grauen Flecke erweisen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Flechtwerk von Mycelien. Um die Oeffnungen der Lungenpfeifen, die mit ersteren in Verbindung stehenden Gänge und die um die letzteren gelegenen

Alveolen waren gleichfalls Fäden des Mycels sichtbar. Die Fäden waren in kleinere und größere Blutgefäße hineingewachsen, ein Befund, der die Möglichkeit der Entstehung metastatischer Herde offen läßt. Die Vögel starben aber zu schnell, so daß Metastasen nicht in facto beobachtet wurden.

Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen bei Meerschweinchen studierte Ballin[176]. Er verwendete Aspergillus fumigatus- und niger-Sporen und Sporen von Penicillium glaucum und ließ Meerschweinchen verschieden lange Zeit inhalieren. Dann tötete er die Tiere in verschieden langen Zeiträumen, Die Schimmelpilzsporen wurden sowohl bei trockener wie bei feuchter Inhalation bis in die Alveolen transportiert und drangen schon innerhalb kurzer Zeit in das Gewebe der Alveolarzwischenwände ein. Die avirulenten Sporen drangen etwas langsamer ein. Die Auskeimung der Sporen erfolgte in den Zwischenräumen wie in den Alveolen selbst. Ein Tier ging 2 Tage nach der Inhalation mit Aspergillus-niger-Sporen ein. In den Lungen zeigten sich große Hämorrhagien. Ebenso erlagen zwei Meerschweinchen dem Versuch, die eine halbe Stunde den Sporenstaub von vier Petrischalen (fumigatus) geatmet hatten, nach 7—8 Stunden. Sektionsbefund: Pneumonische Herde, auf Giftwirkung der Sporen zurückzuführen.

II. Hauptgruppe: Die Soorpilzgruppe.

Hauptliteraturübersicht und Geschichtliches.

Wie in der vormikroskopischen Zeit unter dem Namen Tinea alle möglichen klinisch verschiedenen Hautkrankheiten zusammengefaßt wurden, und erst mit der Einführung des Mikroskops in die Diagnostik die Tinea favosa von den Impetigines abgetrennt wurde, so faßte man auch früher unter dem Namen Aphthen alle möglichen Affektionen der Mundschleimhaut zusammen und trennte von diesen erst den „Soor“, als der Erreger von Langenbeck[256] und Berg[200] (1839 und 1841) entdeckt war. Kehrer[251] macht in seiner Untersuchung über den Soorpilz mit Recht darauf aufmerksam, daß der einfache, unbefangene Sinn des Volkes schon längst eine Aehnlichkeit von Soor und Pilzen geahnt haben müsse, da ja seit lange die charakteristische Mundschleimhauterkrankung mit dem Namen Schwämmchen bezeichnet wurde. Indes hebt er hervor, daß auch Aerzte, nämlich Jahn[248] 1816 und Buchner[205] 1841, schon vor Bekanntwerden der Entdeckung des Soorpilzes, dessen Schwammnatur behauptet haben.

Man kann die Geschichte des Soorpilzes in drei Perioden einteilen: die erste von 1839—1877, die zweite von 1877—1893, die dritte von da bis auf die Gegenwart.

Aeltere Literaturangaben finden sich im Index-Catalogue of the Library of the Surgeon-Generals Office (Washington 1880), Vol. 1, p. 486 u. 487. Unter den dort verzeichneten Arbeiten sind hervorzuheben zunächst die von den Entdeckern Langenbeck und Berg. Langenbeck[256] hielt den Soorpilz, den er bei einem Typhuskranken gefunden hatte, für die Ursache des Typhus, Berg dagegen für die Ursache der Schwämmchen. Die ersten Untersuchungen Bergs wurden in Paris in dem Hôpital des enfants trouvés vorgenommen und dann in Stockholm an dem dortigen Kinderhospital fortgesetzt. Von ihm stammen die ersten positiven Uebertragungsversuche des Soors von kranken Kindern auf gesunde Säuglinge (1841). Bestätigungen betreffs des Vorhandenseins des Pilzes in den Schwämmchen brachten die Arbeiten von Oesterlen[272], Gruby[231], Hannover[235] und Hönerkopff[246], alle im Jahre 1842—43. Grubys Arbeit muß deshalb hervorgehoben werden, weil in ihr zuerst von einer botanischen Bestimmung des Soors die Rede war. Gruby nannte ihn Aphtaphyte und stellte ihn in die Nähe von Sporotrichum; Robin[285] (1847) gab eine genaue Beschreibung des Pilzes mit Abbildungen, zählte ihn zu den Oidien und nannte ihn (1853) Oidium albicans. Diesen Namen hat der Soor bis zum heutigen Tage am treuesten bewahrt. Von den Arbeiten der folgenden Jahre muß zunächst auf einen wichtigen Sektionsbefund Virchows[305] hingewiesen werden, bei dem er ein Hineinwachsen der Soorfäden in das submuköse Gewebe des Oesophagus verzeichnete und auf die erste Beobachtung von Soormetastasen durch Zenker[311]

(1861) (im Gehirn eines alten, heruntergekommenen Mannes, der an Rachensoor gelitten hatte). E. WAGNER[308] berichtet 1868 über einen ganz ähnlichen Fall, in welchem er bei einem Kinde die Soorfäden von dem Bindegewebe der Speiseröhre aus sogar in die Blutgefäße hineingewachsen fand (vgl. auch PARROT[276] und VOGEL[306].

Weniger wichtig sind die nun folgenden Arbeiten von BURCHARDT[207], HALLIER[234] und QUINQUAUD[279]. HALLIER (1866) bestimmte den Pilz als Stemphylium polymorphum, QUINQUAUD als Syringospora. Letzterer Forscher machte vergebliche Versuche, Soor auf Erwachsene, Meerschweinchen und Hunde zu übertragen. Wichtiger ist die Arbeit von HAUSMANN[238] aus dem Jahre 1870, welcher den Pilz in der Vagina, besonders schwangerer Frauen, nachwies und ihn vom Mund des Säuglings auf die Vagina mit positivem Erfolg übertragen konnte.

Mit dem Jahre 1877 beginnt eine neue Periode in der Geschichte des Soorpilzes: die Reinzüchtung des Pilzes durch GRAWITZ[229] und erfolgreiche Uebertragung der Reinkulturen auf Kaninchen und junge Hunde. GRAWITZ hielt den Pilz für eine Mycodermaart, REESS[281], der ihn bei den Saccharomyceten untergebracht wissen wollte, bestritt die Richtigkeit dieser Auffassung, und es kam dann zwischen ihm und GRAWITZ zu einer Polemik über diese botanischen Streitpunkte. KEHRER[251] (1883) war der erste, der die Kulturversuche GRAWITZs genau wiederholte, wichtige morphologische und physiologische Eigenschaften des Soorerregers beschrieb und ihn in der Luft von Krankenzimmern usw. nachwies. Bestätigt durch LEBRUN[259] 1883. Mit der botanischen Stellung des Soorpilzes befaßte sich KEHRER nicht, während PLAUT[278] dieselbe (1885) zum Gegenstand einer kleinen Monographie machte. In dieser Studie suchte er den Beweis zu führen, daß Soor mit Mycoderma vini CIENKOWSKY nicht identisch sei, daß er vielmehr Aehnlichkeit mit einer von HANSEN[236] inzwischen entdeckten Monilia zu erkennen gebe. In einer zweiten Monographie (1886) berichtete er, daß es ihm gelungen sei, mit einer von Botanikern als Monilia candida BONORDEN[203] bestimmten Art auf dem Kropf von Vögeln und im Auge von Kaninchen Mycelwucherungen zu erzeugen, die von den durch Soor hervorgerufenen nicht zu unterscheiden waren. In die Jahre 1885/86 fallen dann die Untersuchungen von STUMPF[297], BAGINSKY[198], KLEMPERER[253], ESCHERICH[219], GRAWITZ[229], FISCHL[221] usw. STUMPF hielt die Soorhefe und die Soormycelien für zwei verschiedene Pilze, BAGINSKY und KLEMPERER wiesen diese irrige Auffassung zurück, und letzterer erzeugte zuerst durch Impfung der Soororganismen in die Blutbahn des Kaninchens eine Mycosis generalis des Soors, was GRAWITZ vergeblich versucht hatte. ESCHERICH[219] fand in dem diarrhoischen Stuhl eines Säuglings, wiederholt auch in den Plattenkulturen aus roher Milch, einen Pilz, der von WILL[309a] als Monilia candida HANSEN bestimmt wurde. GRAWITZ prüfte seine Versuche aus dem Jahre 1877 mit den neuen KOCHschen Methoden nach und konnte seine früheren Befunde, Soor betreffend, durchaus bestätigen. Die Identitätserklärung des Soors mit Mycoderma vini ließ er fallen. FISCHLS[221] statistischer Beitrag zur Frage der Prophylaxe der Mundkrankheiten der Säuglinge spricht sich gegen die Mundwaschungen aus, weil dadurch ein Mundkatarrh geschaffen wird, den er mit EPPSTEIN[217] (1880), SOLTMANN[292] u. a. für eine unerläßliche Bedingung des Soorwachstums hält.

Im Jahre 1889 berichtete HELLER[240] auf der Naturforscherversammlung in Heidelberg über das Eindringen von Soorfäden in und durch die Blutgefäße und bewies, daß es sich nicht um einen postmortalen Vorgang handeln könne. Metastasen konnte er bei seinen Fällen nicht nachweisen. Diese Befunde HELLERS sind für die Weiterentwickelung unserer Kenntnis von der Soorkrankheit von großer Bedeutung gewesen, und besonders hat sich die schon damals ausgesprochene Ansicht, daß den pathogenen Bakterien durch die Soorfäden Bahnen eröffnet werden, in die Gewebe einzudringen, als vollständig richtig erwiesen. Schon im folgenden Jahre konnte SCHMORL[289] bei einem an Typhus abdominalis gestorbenen Mädchen, das neben einer ausgedehnten diphtheritischen Verschorfung der Rachenschleimhaut Soorwucherungen im Mund, Rachen und Oesophagus aufwies, Soormetastasen in der Niere und der Milz antreffen, vergesellschaftet mit Streptokokken und Staphylokokken (in der Milz mit Typhusbacillen). Auch die neuerdings von der französischen Schule gemachten Beobachtungen bei mit Soor komplizierten oder, wie auch einige Forscher meinen, durch Soor hervorgerufenen Anginen, stützen die Ansicht von dem verhängnisvollen Einfluß der Soorfäden auf die Verbreitung der Keime im Organismus. Soormetastasen sind außerdem noch von GUIDI[232] 1896 (6 Fälle) und von PINEAU[277] 1898 (1 Fall) beschrieben worden.

Von hervorragender Wichtigkeit sind die Studien von Linossier & Roux [261] aus den Jahren 1889/90 über morphologisches und biologisches Verhalten des Soorpilzes. Es sind dies die genauesten und ausgedehntesten Versuche, die bis jetzt überhaupt über den Pilz gemacht wurden. Als besonders wichtig seien folgende Punkte hervorgehoben. Zunächst zeigte es sich aus den verschieden angewandten Nährmitteln, daß der feste Nährboden sich besser eignet, als der flüssige, da der Soorpilz keine Mykodermahaut bilden kann und des Sauerstoffes zu seiner Entwickelung notwendig bedarf. Er wächst in reinem Sauerstoff besser als in Atmosphäre. Auf Runkelrübe nehmen die Hefenkolonien des Soors eine rosa Fleischfarbe an, auf Noeggerathscher kolorierter Peptongelatine wächst er mit violettem Mittelstreifen mit weißen Ausbuchtungen. Diese beiden Merkmale sind von differential-diagnostischer Bedeutung. Sehr genau studierten die Verfasser die schon von Grawitz, Kehrer [251], Plaut und Baginsky gesehenen und verschieden gedeuteten eigentümlichen Kapseln, welche sie als Chlamydosporen bezeichneten. Sie beobachteten auch Auskeimen derselben. Betreffs der verschiedenen Wuchsformen des Soorpilzes stellten sie folgendes Gesetz auf: „Die Komplikation der Wuchsformen des Soorpilzes wächst parallel dem Molekulargewicht des zugeführten Nährstoffes". Die verschiedenen Kulturen sind hinsichtlich der Neigung, ihre Formen zu ändern, nicht gleich geartet, nicht einmal immer alle Zellen derselben Aussaat, mitunter filamentiert nur eine einzige unter ihnen, die doch unter den gleichen Bedingungen, wie alle anderen, wächst. Diese Eigenschaften werden vererbt und dauern viele Generationen hindurch. Der Soorpilz zeigt also die Neigung, Varietäten zu bilden, in hohem Grade! Ferner ist der Soorpilz sicher kein Saccharomycet, da Verfasser die Erzeugung von Ascosporen nicht gelang und Soor Alkohol verarbeitet (Hefe nicht), während Hefe Erythrit assimiliert, Soor nicht; von den Schimmelpilzen unterscheidet er sich auch, indem er weder Essigsäure noch Nitrate als Nährmittel verwenden kann. Der Chlamydosporenbildung nach möchten Verf. dem Pilz seine Stellung neben den Mucorineen anweisen, sie verhalten sich aber noch abwartend. An eine Identität des Soorpilzes mit Monilia candida glauben die Verf. nicht, da weder die Beschreibung noch die Abbildungen, die Costatin von diesem Pilze gebe, eine Annäherung des Soors an denselben rechtfertigen.

Mit den Studien von Brebeck & Fischer [220] beginnt die letzte Periode in der Geschichte des Soors.

Bei der Besprechung der Arbeiten von Linossier & Roux hatten wir bereits gesehen, daß der Soorpilz zu Varietätenbildung neige. Brebeck & Fischer konnten in der Tat zeigen, daß zwei morphologisch wohl unterscheidbare Pilze als echte Soorerreger anzusprechen seien. Sie fanden in fünf Fällen den gewöhnlichen Soorpilz, in einem Fall aber eine kleinsporige Form (in Begleitung von Dematium pullulans), die in vielen Punkten von der großsporigen abweicht. Während die großsporige Varietät Bierwürzgelatine verflüssigte, ließ diese sie auch nach Wochen fest, während jene eine Haut auf Molken bildete, war die kleinsporige kein Kahmhautbildner usw. Auch in der Pathogenität fanden sich Unterschiede. Brebeck & Fischer fanden beim gewöhnlichen Erreger, im Gegensatz zu Linossier & Roux, Plaut und vielen anderen, Gebilde auf der Kahmhaut der Molke, die sie ihrem Aussehen nach für Asken mit 1—4 Sporen ansprechen zu müssen meinten. Auskeimungen dieser Gebilde beobachteten sie nicht. Der kleinsporige Soorpilz bildete keine solche Sporen, wohl weil er auch keine Kahmhaut entstehen ließ. Brebeck & Fischer rangieren deshalb den Soorerreger unter die Saccharomyceten. Eine Vergleichung ihrer Pilze mit Monilia candida Hansen ergab beträchtliche Unterschiede mit dieser in morphologischer und physiologischer Beziehung, auch zeigte sich Monilia Hansen bei Tierversuchen nicht pathogen (s. aber S. 59). Die Soorkapseln, die von allen anderen Soorforschern gesehen wurden, konnten sie nicht finden, was als sehr auffallend bezeichnet werden muß. Wir müssen nämlich annehmen, daß Brebeck & Fischer diese Gebilde entweder für Ascosporen gehalten haben, was sie zweifellos nicht sind, oder daß damals ihre Stämme die Fähigkeit nicht besaßen, Chlamydosporen zu bilden. Der von Kràl mir als Sacch. liqu. Brebeck-Fischer zugeschickte Stamm bildet die Chlamydosporen jetzt in so reichlicher und typischer Weise, daß ich nicht annehmen kann, daß sie von diesen Forschern einfach übersehen sein sollten. In der Tat hat jetzt Heidsieck [241] in einem alten Stamm des Fischerschen Laboratoriums, der ihm zum Untersuchen übergeben wurde, auf saurer Gelatine bei 20° C diese Gebilde gefunden. Er hält sie für Degenerationsformen. In anderen (13) Soorstämmen fand er sie nicht, ebensowenig wie v. Hibler. Sie sind aber von so vielen Forschern, von mir schon im Jahre 1887, gefunden worden, daß an ihrem sehr häufigen Vorkommen gar nicht gezweifelt werden kann.

BREBECK & FISCHER gebührt das Verdienst, durch ihre Arbeit darauf hingewiesen zu haben, daß zwei morphologisch außerordentlich verschiedene Pilzvarietäten in den Soorplaques vorkommen können. In der Tat sind in der darauf folgenden Zeit mehrere Arbeiten über Soor mit so verschiedener Darstellung des Soorpilzes in morphologischer, physiologischer und pathologischer Beziehung erschienen, daß sie kaum eine andere Erklärung zulassen, als die Annahme verschiedener Varietäten.

Um Arten handelt es sich wahrscheinlich nicht, denn wir ersehen aus diesen Arbeiten, daß es sich um Unterschiede handelt, wie sie LINOSSIER & ROUX bei Soorkonidien beschrieben, die von denselben Stammzellen herrührten (s. S. 36). So fand NOISETTE[271] in 31 Fällen von Soor 19mal die Monilienform (Soorkonidien und Fäden), 12mal nur Soorkonidien und ganz selten Fadenbildung allein, FRISCH[225] einen Pilz ohne Pathogenität, der nach PALTAUFs Untersuchungen absolut kein Gärungsvermögen zeigte, in den Größenverhältnissen aber mit dem gewöhnlichen Soorerreger übereinstimmt. OLSEN[274] und HICKEL[244] zwei verschiedene Pilze mit verschiedenen morphologischen, physiologischen und pathologischen Eigenschaften, GALLI-VALERIO[226] einen kleinsporigen Pilz, v. STÖCKLIN[295] und viele andere nichttierpathogene Arten usw.

Außer diesen Arbeiten sind die sehr sorgfältigen Studien von STOOSS[296] zu erwähnen, die, wie wir noch sehen werden, unsere Kenntnisse über die Soorkrankheit wesentlich erweiterten. Auch die französische Schule ist jetzt lebhaft beschäftigt, die Sooranginen und besonders die generalisierte Soormykose bei Mensch und Tier, sowie die Toxizität der Soorerreger zu erforschen, und die Arbeiten von GRASSET[228], OSTROWSKY[275], PINEAU, NOISETTE[277], DAÏREUVA[214], WIDAL & ABRAMI[309] etc. machen es sehr wahrscheinlich, daß der Soor nicht nur mechanisch und durch Metastasenbildung, sondern auch chemisch durch seine Stoffwechselprodukte nach Art vieler pathogener Bakterien wirksam ist.

Endlich müssen wir aus dem Jahre 1899 über die botanischen Studien VUILLEMINS[307] berichten, der beim Soorpilz wohlcharakterisierte 4-sporige Asken fand, die sich frei oder an Fäden oder aus Chlamydosporen entwickeln können. Er weist demnach dem Pilz seine Stellung im System bei den Endomyceten, also bei den Exoascis an und benennt den Pilz Endomyces albicans.

Morphologie.

Am häufigsten findet sich bei der Soorerkrankung zweifellos **die großsporige Varietät.** Es ist dieselbe, die KEHRER, PLAUT, STUMPF, BAGINSKY, KLEMPERER, FISCHL, SOLTMANN, und viele andere beschrieben haben und identisch mit der verflüssigenden Art von BREBECK-FISCHER.

Der Pilz erscheint sowohl in der Läsion, als auch in den Kulturmedien als Hefe und Mycelbildner.

STUMPF war dadurch verleitet worden, zwei verschiedene Pilze anzunehmen, von den anderen Soorforschern aber hat kein einziger diese beiden Wuchsformen für zwei verschiedene Pilzformen erklärt. Ich muß das hier betonen, da GUISEPPE CAO[208] in seiner Arbeit über Oidien und Oidiomykose GRAWITZ, KLEMPERER und PLAUT vorwirft, sie hätten beide Formen als verschiedene Pilze angesehen. Nicht BAGINSKY, wie CAO meint, sondern gerade GRAWITZ hat den Zusammenhang der Hefe mit den Fäden gleich in seiner ersten Arbeit betont (vor ihm schon ROBIN und viele andere), und man kann kaum verstehen, wie CAO zu diesem Irrtum kommt, wenn man nicht seine übrigen Literaturangaben sich ansieht und bemerkt, daß dieselben an Ungenauigkeit alles bis jetzt Dagewesene überbieten.

Die Hefenzellen sind meiner Messung nach 5—6 μ lang und 4 μ breit, haben also eine etwas ovale Form, und sind in nichts von anderen Hefezellen zu unterscheiden, weder durch die Fortpflanzung noch dem äußeren Aussehen nach (s. Fig. 35).

Die Soorfäden sind von sehr verschiedener Länge und Dicke und können alle Uebergangsformen zwischen typischem Mycel und Sproßmycel zeigen. Sie sind doppelt konturiert und enthalten die Einschlüsse, die auch sonst Mycelfäden enthalten, Tröpfchen, Granula und Vakuolen, „Durchwachsungen" kommen vor. Ob endogene Sporenbildung erfolgt, ist noch zweifelhaft. Man bemerkt oft im Innern des Mycels runde konidienartige Gebilde (schon von ROBIN[285] & QUIN-

quaud[279] beobachtet, auch von mir abgebildet und später von Stöcklin[295] und Daïreuva beschrieben), die von Vuillemin, da er einen Kern nachgewiesen hat, für echte endogene Sporen gehalten werden. Daïreuva fand sie im Abszeßeiter beim Kaninchen.

Bei Färbung nach Gram erweisen sich die Soorelemente, wie alle Hyphomyceten, als grampositiv.

Die Hefensprossung erfolgt nach dem Rouxschen Gesetz, besonders in Alkohol, Glyzerin, milchsaurem Natron usw., während der Zusatz von Rohrzucker, arabischem Gummi oder Dextrin die Fadenbildung begünstigt. Man findet aber auch in den hefebildenden Flüssigkeiten sehr vereinzelte Fäden. Saure Reaktion, Sauerstoff begünstigt die Hefebildung. Bei Mangel desselben, Mangel an Nahrung, Einwirkung von Giften, alkalischer Reaktion, erfolgt Fadenbildung. Durch die Einwirkung wird die charakteristische Form des Soorpilzes in weicher Nährgelatine bedingt (s. Fig. 27). Wenn man die Weiterentwickelung eines Häufchens von Soorzellen unter dem Mikroskop beobachtet, so bemerkt man, nachdem es eine gewisse Größe erreicht hat, daß es ganz feine Fäden ein Stückchen über diese Häufchen hinausschickt, als suche die Kolonie sich neue Nahrung. Ein Fädchen beginnt dann zu knospen und bildet wieder einen Haufen, das geht so fort, die Häufchen werden aber immer kleiner, je mehr sie von der Mutterkolonie entfernt sind. Wahrscheinlich beginnt die Fadenbildung infolge Einwirkung von Stoffwechselprodukten und Mangel an Nahrung. Daß die Kolonien peripherwärts kleiner werden, ist wohl auf eine Anreicherung der Gelatine mit Stoffwechselprodukten zu beziehen.

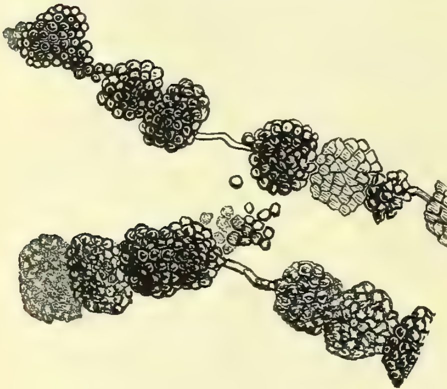


Fig. 27.



Fig. 28.

Fig. 27. Soorpilz (verfl.) in weicher Gelatine. Zeiss, A, Ok. 4.
Fig. 28. Soor (verfl. Variet.), Chlamydosporenbildung. Zeiss, Apochr. 8, Ok. 4.

Infolge der eben genannten schädigenden Momente entstehen auch die von mir genauer studierten Soorkapseln, die am Rande dieser Häufchen manchmal unter noch nicht näher erforschten Umständen sehr schön zur Beobachtung kommen. Ich hatte dieselben in früherer Zeit auf die Autorität



Fig. 29. Mycelfaden von Soor mit 4 reifen Chlamydosporen, in der Mitte Konidien. Zeiss, Oelimmers. 0,8, Ok. 4.

O. E. R. Zimmermanns hin, und weil ich ein Auskeimen nie beobachtet habe, als Involutionsformen angesprochen, halte sie aber heute mit Linossier & Roux für echte Chlamydosporen, da ich jetzt ihre Auskeimung beob-

achten konnte*). Zweifellos umgeben sie sich mit einer dicken Kapsel und kommen auch im Verlauf des Mycels vor. Fig. 28 zeigt ein Häufchen Soorzellen mit Chlamydosporenbildung in situ, Fig. 29 einen Mycelzweig mit 4 Chlamydo-Sporen, stark vergrößert. Diese Chlamydosporen sind von GRAWITZ 1877, von

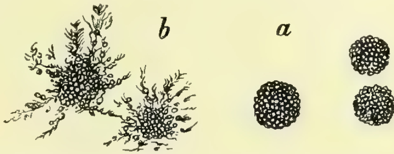


Fig. 30. a Oberflächliche Kolonien, b tiefe Kolonien. ZEISS, A, Ok. 2.

KEHRER 1883, von mir (fälschlich als Involutionsformen gedeutet) 1887, von LINOSSIER & ROUX 1890, von GRASSET[228] 1893 und von VUILLEMIN & DAÏREUVA 1898 und 1899 gesehen und beschrieben worden. Wahrscheinlich ist auch das Sporangium von BAGINSKY mit ihnen identisch. Sie kommen, wie ich 1887

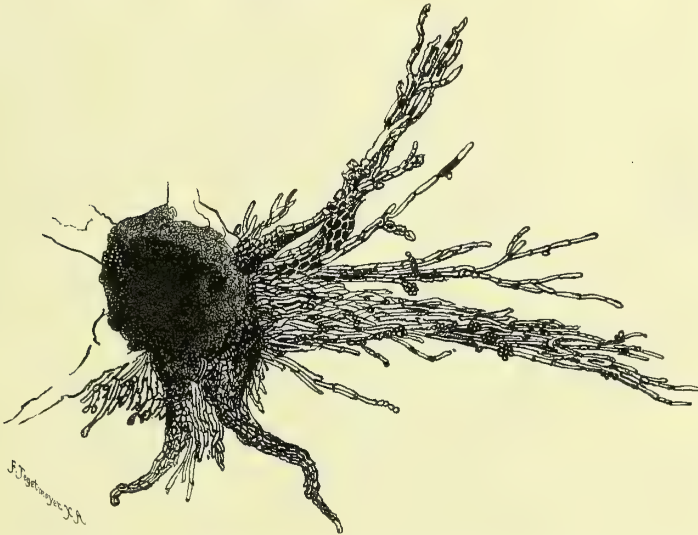


Fig. 31. Coremiumbildung bei Soor (verfl. Variet.). ZEISS, A, Ok. 4. Plattenkultur.

nachgewiesen habe, auch in den Soorplaques vor und entstehen außer aus den schon angegebenen Gründen auch noch unter der Einwirkung von mitkonkurrierenden Bakterien (DAÏREUVA).

*) Der inzwischen verstorbene Herr Prof. HANSEN, Kopenhagen, dem ich ein Präparat mit Chlamydosporen während Drucklegung der ersten Auflage dieser Arbeit sandte, hatte die Liebenswürdigkeit, mir mitzuteilen, daß er meine Ansicht von der Chlamydosporennatur der Gebilde teile, ebenso Herr Prof. VUILLEMIN, Nancy. Herr Prof. FISCHER, dem ich gleichzeitig ein Präparat gleicher Herkunft zur Beurteilung schickte, war gleichfalls so freundlich, mir folgendes mitzuteilen: „Wir haben früher von derartigen Sporen und pucciniaähnlichen Bildungen nichts beobachtet. Die endogenen Sporen, die wir in der Molkenhaut sahen, fanden sich in freiliegenden, nicht mit Hyphen in Verbindung stehenden Zellen, sahen übrigens schon ähnlich aus, wie die in Ihrem Präparate am Rande und zwar am Ende der Mycelfäden sitzenden, ovalen, sporenhaltigen Zellen. Es wird natürlich durch die Kultur festzustellen sein, ob es sich noch um eine Reinkultur von Soor handelt oder ob sich etwa ein fremder Organismus eingeschlichen hat."

Außer den Chlamydosporen wurden noch echte Asken von Brebeck & Fischer mit 1—4 Sporen gefunden, die von solchen der Saccharomyceten dem Anblick nach nicht zu unterscheiden waren, und von Vuillemin 1898 Asken, welche den Exoasken glichen, stets 4 Sporen enthielten, die sich bei der Reife übereinanderlegen. Diese Ascosporen sind nach Vuillemin elliptisch, etwas auf der einen Seite abgeplattet und in den drei Dimensionen verschieden. Ihre Länge ist 2,8—3,5 μ, ihre Breite 1,75—2 μ und ihre Dicke 1,2—1,4 μ. Die Membran ist dick 0,25 μ. Die Sporen hängen nach ihrer Befreiung noch eine Zeitlang mit einem Epiplasma zusammen. Leider soll es nicht in der Hand des Experimentators liegen, diese Ascosporen Vuillemins mit Sicherheit hervorzurufen, da sie einmal überhaupt selten auftreten sollen und die Bedingungen ihres Entstehens noch nicht erforscht sind. Es ist mir nicht gelungen, sie bis jetzt zu finden, ebensowenig wie die Brebeck-Fischerschen Saccharomycesasken.

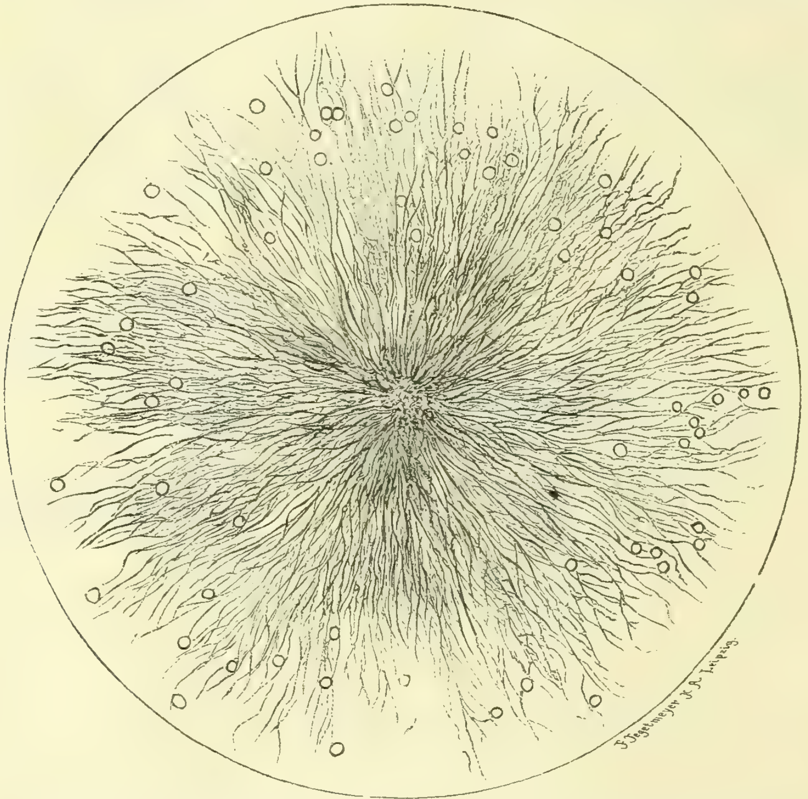


Fig. 32. Tiefe Plattenkultur von Soor (verfl. Variet.) mit Chlamydosporen. Zeiss, A, Ok. 4.

Auf **Plattenkulturen** erscheint der Pilz in zweierlei Formen. Oberflächliche Kolonien: rund, wachsartig, mikroskopisch grob granuliert, Fig. 30a, tiefliegende Kolonien: unregelmäßig begrenzt mit fädigradiären Ausläufern, Fig. 30b und Fig. 32. Vertrocknet der Nährboden, so entstehen manchmal Kolonien wie in Fig. 31*).

Die Farbe der Kolonien variiert nach dem verwandten Nährboden erscheint z. B. bei dunklerer Bierwürzegelatine rötlich, bei hellerer weißlich, bei Rübengelatine fleischrot, auf gewöhnlicher Nähr-

*) Sogenannte Coremiumbildung, von Daïreuva zuerst gesehen und von mir bestätigt.

gelatine schneeweiß, auf Agar grauweiß usw. Der Geruch aller Soorkulturen ist angenehm säuerlich, alkoholartig. Auf Stichkulturen in

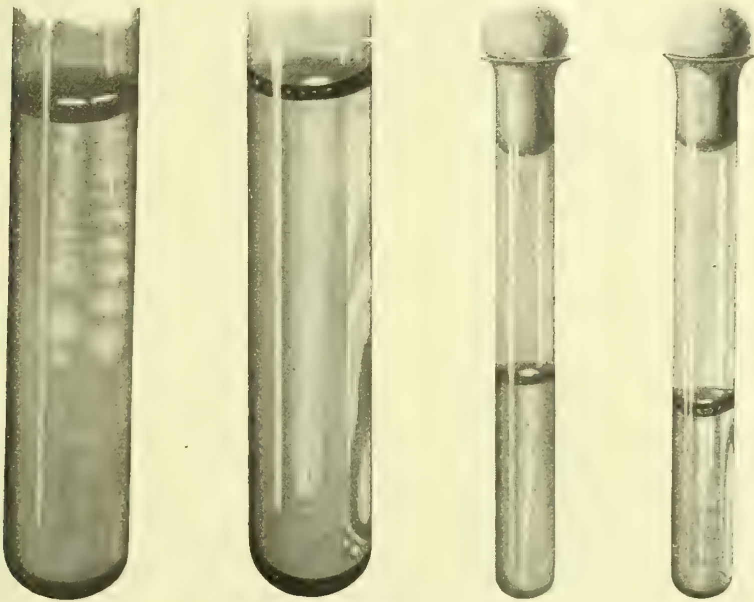


Fig. 33. Stichkulturen von

Monilia candida HANSEN auf Gelatine. — Monilia candida BON. auf Agar. — Soor auf Gelatine. — Soor auf Agar.

Bild, das aber, wie BREBECK & FISCHER erwähnen, auch vielen an-
Gelatine ergibt sich das von vielen für Soor charakteristisch gehaltene
deren Pilzen gemeinsam ist (Fig. 33). Bierwürzegelatine wird langsam verflüssigt, die Verflüssigung ist bei Stichkulturen am 4.-6. Tage schon deutlich wahrnehmbar, es handelt sich nicht um eine richtige Verflüssigung, wie sie z. B. bei Staphylokokken stattfindet, sondern mehr um eine Erweichung. Gewöhnliche Gelatine wird nicht verflüssigt, in der Regel auch nicht erweicht*). Auf Agar sehen die Kulturen ganz ähnlich aus, wie auf der Gelatine. Auf der Oberfläche: flächenartige oder knopfförmige Ausbreitung, in der Tiefe: zierliche, baumartige Verzweigungen; Wachstum schneeweiß (Fig. 33). In Flüssigkeiten entstehen, meist am Boden der Kulturgefäße, Flocken von gelblichweißer Farbe,



Fig. 34. Monilia candida BONORDEN. Bei *a* Konidien in der Abschnürungsphase. (Nach BONORDEN.)

*) Wenn man aber eine tiefe Schale mit 1-proz. Traubenzuckergelatine mit zahlreichen Stichen impft, dicht nebeneinander, so stellt sich nach 3 Wochen Erweichung der Gelatine ein unter Bildung massenhafter Chlamydosporen.

Kahmhautbildung nicht oft und wenn, dann schwach. Auf Molke ist es mir nicht gelungen, Kahmhaut zu erzeugen. Fischer dagegen hat solche bekanntlich beobachtet und in den Kahmhäuten die Ascosporen gefunden. Da ich glaubte, nicht kahmhautbildende Varietäten von mir zu haben, ließ ich mir den verflüssigenden Soorpilz Stamm Fischer durch Kràl senden, hatte aber mit diesem auch keine positiven Resultate. Sobald eine Kahmhaut gebildet wurde, waren Verunreinigungen mit Spaltpilzen nachweisbar. Ich verwandte Molke, welche auf 125 ccm Milch 1 g Weinsäure enthielt und dann neutralisiert wurde. Es ist möglich, daß man bei anderer Bereitung der Molke (Alaunmolke usw.) — Fischer sagt leider nichts über die nähere Bereitung — Kahmhäute erhält.

Auf roher Milch ist das Wachstum schlecht (Roux & Linossier), auf Speichel nach denselben gleichfalls gering, aber auf Speichelnährböden nach G. Mayer[265] günstig. Wachstum, auf gefärbten Nährböden, s. S. 36. Die Gärungsfähigkeit des Soorpilzes in gärungsfähigen Flüssigkeiten ist den Saccharomyceten gegenüber gering (Reess).

Dextrin, Mannit, Alkohol, Milchsäure, Glyzerin werden ohne Fermentation verbraucht. Saccharose wird vom Pilz aufgezehrt ohne Invertinbildung, dagegen vergärt er Traubenzucker, Lävulose, Maltose, aber langsam und in kleiner Menge.

Von anderen Fermentationsprodukten kommen bei der Alkoholbildung vor: Essigsäure und Aldehyd. Das Maximum der Alkoholbildung beträgt 5,5^0, ist also viel geringer als bei den Saccharomyceten. Alle diese chemischen Wirkungen des Soorpilzes auf sein Nährmedium erinnern gar nicht an Saccharomyceten (Roux & Linossier). Wachstum auf Kartoffeln verschieden, oft mehlartig. Das Wachstum auf den übrigen Nährböden bietet wenig Charakteristisches, nur auf Maltosepepton-Agar entstehen ziemlich charakteristische rötlichbraun gefärbte Kulturscheiben (Tafel I, Fig. 5). Genaue Angaben darüber finden sich bei Linossier & Roux und bei Plaut. Was die Gärung des Soors anlangt, so sind die Ansichten der Forscher sehr geteilt.

Nach Brebeck & Fischer vergärt der Soorpilz nicht Laktose und Saccharose, wohl aber Dextrose, Lävulose und Maltose, nach Roux & Linossier vermag der Soorpilz den Rohrzucker durch die gebildete Säure zu invertieren und dann erst zu vergären. Nach Paltauf besitzt Soor überhaupt nicht die Fähigkeit zu gären. (Siehe unter Frisch[225].) Nach Teissier[299] und Fischer vergärt Soor Laktose nicht, nach Olsen bildet er bei der Gärung erdbeerätherartige Substanzen usw. Auch in bezug auf die Pathogenität lauten die Angaben verschieden. (S. S. 59 unter Tierpathogenität.)

Die nicht verflüssigende Varietät scheint äußerst selten zu sein; außer dem Fall, den Brebeck & Fischer (Prof. v. Starck in Kiel) untersuchten, scheinen noch Guidi, Galli-Valerio, Maresch[264] und Hickel[244] ähnliche Arten gesehen zu haben. Der Pilz, den ich aus dem Kràlschen Laboratorium unter der Etikette „Sacch. non liquefaciens" erhielt, sieht aus wie ein Soorpilz en miniature ohne oder mit sehr seltener Fadenbildung. In Fig. 35 stelle ich die beiden Formen, auf Bierwürze 8 Tage lang gezüchtet, bei derselben Vergrößerung gezeichnet, einander gegenüber. Die Soorkonidien dieser Varietät sind nur 1,9 bis 3,8 μ groß und runde Formen die Regel. Bierwürzegelatine wird nicht verflüssigt. Chlamydosporenbildung konnte ich bei dem Pilze ebensowenig beobachten wie Ascosporen, die auch Fischer & Brebeck nicht konstatieren konnten.

Außer diesen beiden Formen sind noch andere Varietäten beschrieben worden, wie wir schon am Ende der geschichtlichen Bemerkungen ausführten. So fand Noisette unter 31 Fällen von Soor 12mal nur Hefe, 19mal Hefe und Fäden, ganz selten Fäden allein. In 61,19 Proz. Fäden und Hefen, in 28,7 Proz. nur Hefen. — Auch in morphologischer und biologischer Beziehung unterschieden sich die gefundenen Keime voneinander durch Größe, Wachstum,

Pathogenität usw. So erwiesen sich die von STÖCKLIN bei Angina isolierten Formen sämtlich als nicht pathogen und auch die aus Blasensoor stammenden (FRISCH, PALTAUF) ergaben, Tieren intravenös injiziert, keine Krankheitserscheinungen. NOISETTE hat nun, wie wir S. 61 sehen werden, eine spezifische Serumreaktion zur Unterscheidung der Arten angewandt und kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat: Il n'y a donc pas un saccharomyces albicans: c'st une classe qui comprend des variétés. Es bedarf wohl kaum der Bemerkung, daß die Frage, ob es sich beim Soorpilz um Arten oder Varietäten

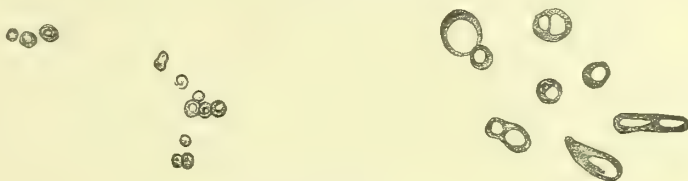


Fig. 35.
Nicht verflüssigende Varietät. Verflüssigende Varietät.
Vergr. ZEISS, Apochromat 8, Ok. 4.

handelt, falls die spezifische Reaktion wirklich für jede abweichende Form existiert, im Sinne der Mehrheit der Arten entschieden wäre. Bei der Schwierigkeit aber, welche Tierexperimente überhaupt und besonders jene bieten, die sich mit der Erzeugung von Immunstoffen im Tierkörper befassen, ist es selbstverständlich notwendig, daß die NOISETTEschen Resultate mehrfach von verschiedenen Seiten bestätigt werden, bevor wir aussprechen können, das klinische Bild des Soors kann durch verschiedene Pilzarten erzeugt werden. Bis dahin wollen wir mit ROUX & LINOSSIER sagen, daß der Soorpilz große Neigung zeigt, Varietäten zu bilden und werden damit gewiß keinen Fehler machen.

Systematische Stellung.

Sporotrichum	GRUBY, HEIM
Oidium lactis (albicans)	ROBIN
Syringospora	QUINQUAUD
Stemphylium polymorph.	HALLIER
Mycoderma vini	GRAWITZ
Monilia candida BONORDEN	PLAUT
Saccharomyces	GUIDI, REESS, BREBECK-FISCHER
Dematium albicans	LAURENT [258]
Mucor	LINOSSIER, ROUX
Endomyces albicans	OLAV OLSEN, VUILLEMIN.

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, daß wohl kaum ein Pilz so sehr Wandlungen in seiner systematischen Stellung ausgesetzt gewesen ist, wie der Soorpilz. In der Tat sind die Schwierigkeiten, einem unbekannten Pilz seine Stellung im System anzuweisen, schon an und für sich hervorragend, sie wachsen aber natürlich noch, wenn ein Pilz, wie der unsere, polymorph ist, d. h. Varietäten oder gar Arten gebildet hat. Uns Mediziner und Hygieniker interessiert es aber außerordentlich zu wissen, wo ein Pilz im System steht, weil wir dadurch Aufschluß zu bekommen hoffen, ob und unter welchen Verhältnissen der Parasit als Saprophyt oder als anderweitiger Parasit lebt. Wir müssen ja annehmen, daß Parasitismus aus dem Saprophytismus entstanden ist, eine Ansicht, die durch die neueren Forschungen BREFELDs nun auch experimentelle Stütze erhalten hat. Der Soorpilz nun ist einer von den pathogenen Pilzen, von denen wir mit Sicherheit sagen können, er muß heute noch als ungemein häufiger Saprophyt vorhanden sein, da er in der Regel nicht durch Ansteckung verbreitet wird, sondern die durch ihn erzeugte Krankheit da auftritt, wo die Verhältnisse zu seiner Ansiedelung günstig sind. Es ist also ganz natürlich, daß sich zahlreiche Forscher damit beschäftigt haben, dem Soorpilz in seinem saprophytischen Dasein nachzuspüren.

Wenn wir nun die oben angeführten Pilze durchgehen, so können wir Sporotrichum, Stemphylium, Syringospora und Oidium lactis von vornherein

ausschließen. Hyim*) hat zwar geglaubt, daß Soor dem Sporotrichum vielleicht in die Nähe zu setzen sei — wegen der Bildung seitlicher Ektosporen. Wenn wir die seitlichen Sprossen des Soors aber als Ektosporen ansehen wollen, würden wir zweifellos einen Irrtum begehen, da diese Sprossungen bei jedem Sproßmycel vorkommen und als weiter nichts als modifizierte Sprossung aufgefaßt werden dürfen, abgehend von einer in die Länge gezogenen Sproßzelle (Mycelfaden). Syringospora kommt aus dem gleichen Grund nicht in Frage, Stemphylium hat braune bis schwarze Sporen und gar keine Aehnlichkeit mit Soor, Oidium (lactis) kann sehr verschiedenen Ursprungs sein und stellt eigentlich nur einen Typus der Konidiensprossung dar, der vielen Mehltaupilzen — auch dem Soorpilz — eigentümlich ist. (Typ. III, S. 6.) Man wird deshalb keinen direkten Fehler machen, wenn man den Soorpilz Oidium albicans nennt, aber etwas über die natürliche Verwandtschaft im System wird durch diesen Namen nicht angedeutet. Mycoderma vini kommt gleichfalls nicht in Frage, weil es nicht pathogen ist und sich in vieler Beziehung von Soor unterscheidet. Wenig Aehnlichkeit hat der Soorpilz mit Dematium pullulans, in dessen Nähe, wie wir sahen, Laurent ihn untergebracht wissen möchte. Nach Brefelds Untersuchungen ist Dematium pullulans eine Nebenfruchtform von Sphaerulina intermixta, die zu den Pyrenomyceten gerechnet wird. Diese Form wird häufig in Brunnenwasser, in Brauwasser, auch in fadenziehendem Biere und Würze gefunden, ferner auf Weinbeeren und anderen Früchten. Der Pilz bildet ein verästeltes Mycel, von dem sich zahlreiche Knospen abschnüren, die sich dann wieder als Hefezellen durch Sprossung fortpflanzen. Das Mycel kann selbst in Hefezellen zerfallen, die wieder Fäden treiben oder Sproßzellen abschnüren können. Alte Fäden färben sich bräunlich oder olivengrün. Eine auch nur entfernte Aehnlichkeit mit dem Soorpilz hat Dematium pullulans nicht, ausgenommen vielleicht die Kolonie auf der Gelatineplatte. Pathogene Wirkung wurde bisher nicht beobachtet.

Zu den Mucorineen können wir den Pilz auch nicht stellen; die Chlamydosporenbildung ist vielen Pilzen, sowohl Mycomyceten als auch Phycomyceten gemein, und die deutliche und schon im Anfang vorhandene Septierung des Soormycels spricht entschieden gegen eine Verwandtschaft mit den Phycomyceten. Anders verhält es sich mit Saccharomyces, da es in der Tat pathogene Saccharomyceten gibt und viele Saccharomycesarten morphologische Aehnlichkeiten mit Soor besitzen. Ich will hier nicht die Frage der systematischen Stellung der Saccharomyceten berühren und nur darauf hinweisen, daß sie nach Brefeld nicht als besondere Art, sondern nur als besondere Fruchtform höherer Pilze anzusehen sind. Die Endosporenbildung der Hefenkonidien ist nach ihm nichts anderes, als die gelegentliche Umwandlung von Konidien in Sporangien. Eine Einreihung ins System würde der Pilz also auch dann nicht erfahren, wenn wir ihn mit Brebeck & Fischer und Guidi zu den Hefen rechnen würden, wogegen sich aber absolut nichts einwenden ließe, wenn die Beobachtung von saccharomycesartigen Sporen von Brebeck & Fischer von anderen Forschern ihre Bestätigung finden sollte. Die Arbeit von Vuillemin hat nun zwar, wie wir sahen, Resultate ergeben, die diesen Forscher veranlaßten, seinen Pilz zu den Endomyceten zu zählen. Indes fehlen auch hier noch Bestätigungen, und es dürfte vor der Hand das Richtige sein, die Frage über die Stellung des Soorpilzes in der Botanik noch in suspenso zu lassen.

Zum Schlusse möchte ich hinzufügen, daß ich meine im Jahre 1887 ausgesprochene Ansicht, daß der Soorpilz mit gewissen Monilien identisch ist, nach wie vor aufrecht erhalte, und zwar um so mehr, als sich seit dieser Zeit herausgestellt hat, daß zahlreiche Arten, die wir früher zu den Monilien rechneten, die jetzt aber von einigen mit den ebenso wenig sagenden Namen Oidien, Sproßpilze, wilde Hefen, Torulaformen bezeichnet werden, pathogen sind und pathogene Affektionen erzeugen, welche mit den von Soor hervorgerufenen die allergrößte Aehnlichkeit besitzen. Wenn diese Pilze nichts mit Soor gemein haben sollen, dann möchte ich doch die Frage mir erlauben, wo in aller Welt versteckt sich der Pilz, der in der Natur so verbreitet sein muß, wie die Sarcine, oder die rosa Hefe oder eine andere Verunreinigung unserer Platten? „Solange es deshalb nicht gelingt, Entwickelungsformen zu entdecken, die uns eine wirkliche Einreihung des Soorpilzes ins natürliche System gestatten, ist man berechtigt, ihn bei den Fungis imperfectis zu den Monilien zu stellen, die ja selbst noch gar nicht im natürlichen System untergebracht werden konnten und jedenfalls sämtlich nur Entwickelungsformen höherer, wahrscheinlich sehr gewöhnlicher Pilze darstellen.“ (Plaut, Centralbl. f. Bakt. u. Paras., 1892, S. 734.) Auch

*) Lehrbuch der Bakteriologie, 1898, S. 386.

Vuillemin, wohl der beste Kenner der parasitären Fungi imperfecti, steht auf einem ähnlichen Standpunkt. Er schreibt[307c] (wörtlich übersetzt): „Man weiß heute, daß das klinische Bild des Soors unter der Einwirkung verschiedener Pilze hervorgebracht wird, unter denen man kein Recht hat, Monilia Bonorden auszuschließen. Aber der gewöhnliche Parasit zeigt bisweilen gut definierte Organe, welche bei Monilia Bonorden unbekannt sind, und diese weisen auf das Genus Endomyces hin. Gleichwohl sind diese Endosporenfruktifikationen selten und bei ihrem Fehlen reichen die Soorpilze nicht höher hinauf, als bis zur Wertigkeit der Blastosporen der Gattung Monilia. Man wird praktischerweise sie als Monilia albicans (Ch. Robin) in den Fällen betrachten, wo man die positiven Charaktere des Genus Endomyces nicht findet." Auf meine Anfrage, warum Vuillemin den Namen Robin neben Monilia albicans gesetzt sehen möchte, wo doch Robin weder der Entdecker des Soors sei, noch ihn unter die Monilien eingereiht hätte, sondern unter die Oidien, teilte mir Vuillemin brieflich folgendes mit (wörtlich übersetzt): „Die Nomenklatur der parasitischen Pilze bietet große Schwierigkeiten. Ich bestreite nicht die Priorität der Entdeckung von Langenbeck und Berg — aber ich glaube, daß der spezifische Name „albicans" zuerst von Robin unter dem Namen Oidium albicans veröffentlicht wurde. Es ist Regel, den Namen des Urhebers des spezifischen Namens in Klammern beizufügen in dem Fall, wo der Genusname wechselt. Der korrekte Name ist also Endomyces albicans (Ch. Robin) für die Form, wo Ascosporen gefunden wurden, Monilia albicans (Ch. Robin) für die Formen, wo keine Ascosporen zu finden sind.

Wenn Sie also, wie ich, denken, daß der Pilz des Soors für gewöhnlich in das Genus Monilia gehört, so ist sein legitimer Name Monilia albicans (Ch. Robin).

Aber es ist immer empfehlenswert, an die Geschichte der Entdeckung erinnernd, hinzuzufügen, daß der Pilz benannt ist durch Robin, beobachtet aber vorher durch Langenbeck & Berg und daß sein Platz in das Genus Monilia durch Plaut angezeigt wurde, aber unter einem nicht spezifischen Namen. Ich glaube nicht, daß der gewöhnliche Parasit des Menschen identisch ist mit Monilia candida Bonorden, obwohl der letztere experimentell gleiche Läsionen reproduziert hat." (Brief vom 21. Dezember 1911.)

In neuester Zeit häufen sich in der Literatur die Fälle, wo bei Gesunden (Heidsick[239]) in der Mundhöhle, bei Diphtheriekranken im Abstrich (Heidsick), in Blasinstrumenten etc. (Jacobitz & Kayser[247]) echte Soorkeime gefunden wurden, so daß meine, schon vor 25 Jahren ausgesprochene Ansicht von der großen Verbreitung des Soorpilzes in der Natur durchaus bestätigt wird.

Die Komplementfixation ist von Widal, Abrami, Joltrain etc.[309] dazu benutzt worden, um die botanische Verwandtschaft des Soorpilzes etc. zu anderen Hyphomyceten zu ermitteln.

Es hat sich folgende bemerkenswerte Tatsache ergeben: Die Mucorineen, Penicillium und Aspergillus, Favus, Microsporon, Erythrasma, Trichophyton, Pityriasis versicolor zeigen weder Agglutination noch Komplementbindung Soorserum gegenüber. Dagegen verhalten sich Soor- und Sporotrichumserum gegenüber positiv: Actinomyces, die Oospora-Gruppe und die Hefen, so daß die Verwandtschaft dieser 2 Gruppen mit Soor und Sporotrichum unverkennbar ist.

A. Die Soorkrankheit als Lokalinfektion.

Vorkommen und Verbreitung. Der Soor kommt primär am häufigsten auf der Schleimhaut der Mundhöhle von Säuglingen in den ersten Lebenswochen zur Beobachtung, besonders von frühgeborenen oder sonst schwächlichen Kindern. Auch Brustkinder werden ergriffen. Sodann ist er ein Parasit der Vagina (Hausmann[238]), besonders schwangerer Frauen, wo er als Vaginalsoor eine mit leichten Beschwerden verknüpfte Mykose hervorrufen, aber auch ohne Symptome zu veranlassen sich hier ansiedeln kann. Weit seltener befällt er Erwachsene und ältere Kinder, deren Organismus durch Krankheit geschwächt ist, besonders gern Diabetiker (Grawitz, Ernst[218]), Typhuskranke, Greise (Laboulbène[255]), und endlich ist er bei katarrhalischen Anginen und im Mund gesunder Individuen nachgewiesen worden. Sekundär ist er in vielen Organen, so im Nasenrachenraum, in der Nase, im Oesophagus, in den Bronchien, in den Lungen, seltener im Magen und Darm, im Mittelohr, im Kehlkopf und auf der exkoriierten Haut beobachtet worden. Auch Metastasenbildung im Gehirn, in der Leber, den Nieren und Lungen sind, allerdings sehr selten, in der Literatur beschrieben. Bei Tieren wird der Soor gleichfalls beobachtet, Vögel werden häufig, Kälber und Fohlen seltener ergriffen.

Die geographische Verbreitung des Soors scheint eine allgemeine zu sein. Sein Auftreten ist gewöhnlich sporadisch, in Findelhäusern und Kinderkliniken nicht selten endemisch. In der Luft solcher Anstalten ist der Soorkeim von Kehrer[251] nachgewiesen, auch begegnet man sehr häufig soorähnlichen Keimen als zufälliger Verunreinigung beim bakteriologischen Arbeiten, indes läßt sich der Beweis nur selten und sehr schwer führen, daß es sich hier wirklich um Soor handelt (s. S. 59).

Disposition: Die Empfänglichkeit für die Soorerkrankung ist beim gesunden Menschen und Tier gleich Null. Streicht man Soorkonidien haufenweise Tauben in den Schnabel, in die innere Nase, so ist nach 24 Stunden mikroskopisch keine Spur mehr von normalen*) Soorzellen zu erblicken, man mag mechanisch oder chemisch reizen wie man will. Nimmt man dagegen junge Tauben zu diesem Experiment, die man längere Zeit hungern und dursten ließ, so werden sie mitunter kropfsoorkrank. So gelang es auch Soltmann[292] nicht, gesunde Säuglinge durch Hineinbringen von Soormassen auf die Schleimhäute des Mundes soorkrank zu machen, und gesunde Säuglinge, die bei einer Amme gestillt wurden, die nebenbei noch soorkranke Kinder stillte, wurden nicht soorkrank (Eppstein[217]). Dagegen ist die katarrhalisch erkrankte Schleimhaut bei Säuglingen empfänglich. Nach Stooss[296] gelingt die Uebertragung auf gereizte Schleimhäute (Vagina) der Kaninchen, es entstehen aber nur lockere Auflagerungen, während die Mischung pathogener Eiterkokken mit Soor fester haftende Beläge bewirken soll (s. unten).

Symptome: Auf der Mundschleimhaut der Säuglinge erscheint die Pilzaffektion als Häufchenbildung von reinweißer Farbe und krümeliger, käsiger Beschaffenheit, die sich von der katarrhalisch tiefdunkel verfärbten (primäres Erythem der Mundschleimhaut) oder auch ganz anämischen Schleimhaut (Soltmann) deutlich abheben und am meisten mit geronnenen Milchresten, wie sie nach dem Erbrechen im Munde hängen bleiben, verglichen werden können. Die Größe der Soorplaques schwankt von nadelstich- bis stecknadelkopfgroßen Stippchen bis membranartigen Ausbreitungen über große Gebiete, die in seltenen Fällen geradezu Verstopfung des Oesophagus verursachen können. Die Soorhäufchen sind stets in der Schleimhaut eingelagert, entfernt man sie, so bleibt eine leichte erodierte, auch wohl blutende Stelle zurück.

Am häufigsten und zuerst werden die Wangen hinter den Alveolarfortsätzen, dann die Zungenspitze, der weiche Gaumen, seltener der Pharynx und Oesophagus befallen. Von da kommt es zu den oben geschilderten Ausbreitungen. Die Beschwerden sind nach der Intensität der Affektion verschieden. Kinder mit geringer Ausdehnung der Soorplaques zeigen nur Schmerzensäußerung bei der Nahrungsaufnahme, Kinder mit ausgebreiteteren Affektionen verweigern die Nahrung ganz, machen einen überaus schweren Krankheitseindruck und werden sehr bald benommen. Dazwischen gibt es natürlich viele Abstufungen. Nicht immer, aber sehr häufig sind soorkranke Kinder, und zwar primär, an Verdauungsstörungen verschiedenen Grades erkrankt, meistens sind sie wund und recht häufig habe ich als Komplikation Ekzem gesehen, was freilich bei der großen Verbreitung des Ekzems nicht viel zu bedeuten hat.

Pathologische Anatomie: Soor durchsetzt mit seinen Fäden die oberen und mittleren Schichten des Pflasterepithels, dringt in die Zellen ein (Plaut[278] und Daïreuva[214]) und geht seltener auf das Zylinderepithel über. Er dringt auch bis in die tiefer gelegenen Schichten, ins submuköse Gewebe (Virchow[305]), wächst in die Gefäße hinein (Heller[240]), wodurch Metastasenbildung eintreten kann (Schmorl[289], Schmidt[288], Ribbert[282], Heubner[242] u. a). Durch diese Fadenbildungen werden Eingangspforten für pathogene Mikroorganismen im Körper geschaffen (Heller).

Die Soorhaufen bestehen aus Epithelzellen, Soorkonidien, Soorfäden, zahlreichen Spaltpilzen, weißen und roten Blutkörperchen. Auch findet man, wenn auch selten, Chlamydosporen.

Der Soorpilz bewirkt durch sein Wachstum im Organismus sowohl Embolien, Rundzellenanhäufung (Döderlein[216], Steiner[294]), als auch Nekrose, wenn auch nicht in so starkem Maße wie die pathogenen Schimmelpilze.

Prognose: Die Sterblichkeit der Säuglinge an Soor wird nach Soltmann auf 22 Proz. unter ungünstigen Verhältnissen berechnet. Diese Zahl gilt also für künstlich ernährte Kinder. Bei Brustkindern ist die Prognose günstig, wenn

---

*) Es finden sich nur große Mengen von Zwergformen, welche kulturell sich als Soor erweisen.

eine rationelle Behandlung eingehalten wird. Soor im Gefolge von schweren Erkrankungen gilt im allgemeinen für ein böses Omen, indes nicht ganz mit Recht. Ich habe bei Gehirnerkrankungen, schweren Ohreiterungen, Typhus und Diphtherie, Soorwucherungen gesehen, bei Patienten, die wieder genasen. Der eintretende Soor bei Tuberkulose dagegen ist häufig ein Vorbote des nahen Todes.

Diagnose: Dieselbe bietet keine Schwierigkeiten, wenn man sich des Mikroskops bedient, sonst können die Soorplaques mit Milchresten verwechselt werden, kaum mit diphtherischen Belägen. Auch hat GRASSET[228] auf das häufige (?) Vorkommen eines Pseudosoors aufmerksam gemacht, bei dem sich mikroskopisch und kulturell keine Soorelemente, sondern nur Kokken finden. Von STOOSS*) bestätigt. Schwierig ist die Diagnose, wenn entschieden werden soll, ob ein aus einer Metastase kultivierter Pilz ein echter Soorpilz ist oder ein anderer Oidiomycet. Ohne Tierversuche ist hier die Entscheidung nicht möglich (s. u.).

Die Prophylaxe gegen den Soor der Säuglinge stößt mitunter auf rechte Schwierigkeiten. In manchen Findelhäusern ist es kaum möglich, ein dyspepsiekrankes Kind vor Soor zu schützen. Wahrscheinlich wird der Soor beim Passieren vieler Individuen infektiöser, wie beim Tier nachgewiesen (s. S. 51). Reinlichkeit steht allen Maßnahmen voran. Man soll sie auf die Umgebung des Kindes und seine Haut beschränken, nicht aber Auswaschungen des Mundes vornehmen, wodurch nicht nur Verletzungen der Schleimhaut (FISCHL) und dadurch Disposition geschaffen, sondern auch andere infektiöse Erkrankungen (z. B. Brechdurchfall) übertragen werden können.

Der Schnuller ist zu verbieten oder wird zweckmäßig durch den ESCHERICHschen[219] Borsaccharinschnuller ersetzt, wenn bereits Soor vorhanden ist. Wie bei allen anderen Säuglingskrankheiten, so ist auch hier die strenge Durchführung einer rationellen Hygiene des Säuglingsalters die beste Prophylaxe gegen den Soor.

Therapie: Bei der Behandlung des Soors steht die Beseitigung der primären Dyspepsie oder der primären Erkrankung überhaupt obenan. Die Soormassen entfernt man behutsam mit einem weichen Läppchen und pinselt auf die erodierten Stellen dann irgend ein erprobtes Soormittel auf (Argent. nitric. 0,1 Proz.), Kali hypermanganicum (1,5:10 Proz.), 2-proz. Boraxlösung usw.

Soor ist wenig empfindlich gegen Säuren und Alkalien und gedeiht in stark alkalischen und stark sauren Medien gleich gut. Er ist sehr empfindlich gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel, besonders gegen Salicylsäure, Sublimat, Karbolsäure, Silbernitrat, Lysol, Euphorin (MARANTONIO[263]), Kali hypermanganicum usw. Hitzegrade über 60° C töten ihn schnell ab. Chinosol in 1-proz. Lösung tötet den Soor in $^1/_2$ Stunde (GALLI-VALERIO). Näheres über die Einwirkung der Antiseptica auf Soor siehe bei PLAUT und DAÏREUVA. TAUBE[298] pinselt ohne vorherige Entfernung der Soormassen die Backenschleimhaut der Kinder mit Pyoktanin 1:10 aus, mit sehr gutem Erfolg. Die Kinder verschlucken sehr oft etwas von der Pinselflüssigkeit und erbrechen dann blaugefärbte Soormassen, die aus dem Oesophagus stammen. In leichteren Fällen kommt man mit dieser Therapie aus, in schweren ist meist jede Therapie machtlos. Bei Verstopfung des Oesophagus soll man Brechen zu erzielen suchen durch subkutane Apomorphininjektionen oder Pinseln der Schleimhäute mit Kupferlösung. Innerlich wird 3-proz. Natron-bicarbonicumlösung empfohlen, von den Franzosen Vichywasser (COHENDY[211]).

Besondere Formen.

Soorpilze bei Gesunden. Anginen und Soor. Hautsoor. Vaginalsoor. Soor der Blase, der Nase, des Magens.

Einen primären Soor des Rachens hat TORDEUS[302] bei einem sonst ganz gesunden 6 Wochen alten Knaben beobachtet, Soor des Rachens bei sonst gesunden Männern sind von SCHECH[287], von FREUDENBERG[223], HICKEL[244], SREBRNY[293] POLLAK**) und OLIVER[273] beschrieben. JACOBITZ & KAYSER[247] fanden Soor in dem Belag von Blasinstrumenten. Ueber Soorbefunde bei Anginen wird von STOOSS TEISSIER, GUIMBRETIÈRE[233], STÖCKLIN, MONNIER[267] u. a. berichtet. Bei der

*) STOOSS hat aber nur einen Fall beobachtet, wo die klinische Diagnose Soor sich nicht mikroskopisch bestätigte. Ueber die Kultur wird nichts mitgeteilt.

**) Archives internationales de Laryngologie, 1905.

Wichtigkeit und Neuheit des zuletzt erwähnten Themas ist es notwendig, etwas näher darauf einzugehen.

Wenn man häufiger Gelegenheit hat, Ausstrichpräparate von Anginen zu färben und Beläge von Tonsillen usw. kulturell zu untersuchen, so stößt man nicht selten, neben den bekannten Kokken- und Bacillenformen, auf vereinzelte hefeähnliche Zellen und dementsprechende Hefekolonien auf den Platten, auf die man, weil sie den gewöhnlichen Mikroorganismen gegenüber in sehr geringer Zahl in Erscheinung treten, kein Gewicht zu legen pflegte. In einzelnen Fällen aber ist ihre Anzahl beträchtlicher, als die der anderen Mikroorganismen, in seltenen der einzige Befund, sowohl auf dem Ausstrichpräparat als auch in der Kultur. Stooss war der erste*), der unter den vorsichtig gewählten Ueberschriften „Primärer Soor des Rachens" und „Angina mit Soor" einen wirklichen Fall von Angina bei einer Amme beschrieb, der sich durch das klinische Bild und die kulturellen Befunde von anderen Anginen unterschied. „Der Belag fiel sofort durch die blendend weiße Farbe sowie durch das samtartige Aussehen auf. Als feiner zierlicher Besatz bedeckt er die freien Ränder des Gaumenbogens, des Gaumensegels und des Zäpfchens und läßt die Schleimhäute der Mundhöhle völlig frei (Stooss 1895 S. 78). Die Bestätigungen des Stoossschen Befundes erbrachten dann die Arbeiten folgender Forscher.

Teissier [299] beobachtete bei einer Syphilitischen in den Pseudomembranen einer Angina eine Reinkultur von Soor im strengsten Sinne des Wortes: weder mikroskopisch noch durch Kultur waren andere Keime nachweisbar. M. Guimbretière Soor und vereinzelte Kokken bei einem Anginafall. Pineau berichtet über eine ganze Anzahl ähnlicher Fälle. Roger [286] fand den Soor in Häufigkeit von 3—4 Proz. aller Anginafälle (durch Agarkultur), bei Diphtherie 2mal bei 31 Fällen, bei gewöhnlicher Angina 1mal auf 56 Fälle und bei Scharlachangina 4mal auf 116 Fälle.

M. Tomarkin [301] fand bei 500 diphtherieverdächtigen Fällen 330mal Diphtheriebacillen und 37mal Soor.

Stöcklin [295] behauptet, daß Soor die Virulenz der Diphtheriebacillen erhöhe, daß einfache Anginen mit Soor schwer zu verlaufen pflegten und daß Soor, der von Anginen stammt, keine Virulenz auf Tiere besitzt. Es ist in der Tat möglich, daß, wie wir S. 36 sahen, der Soor z. B. den Streptokokken den Weg erleichtert, in den Organismus einzudringen, andererseits aber muß doch darauf hingewiesen werden, daß dem Soor ähnliche oder mit Soor identische Pilze, wie oben bemerkt, gar nicht selten in Platten gefunden werden, die von Anginenbelägen stammen, und man nicht gefunden hat, daß solche Fälle virulenter gewesen wären, als andere. Ich selbst habe mit Julius Sachs (†) in Hamburg einen Fall von einer Angina bei einem 11-jährigen Knaben beobachtet, wo die bakteriologische Untersuchung sehr wenig Streptokokken, aber enorme Mengen von Soorpilzen ergab, auch die Häufchen von den Tonsillen usw. mikroskopisch und makroskopisch echten Soorplaques glichen. Fieber fehlte. Leichte Schluckbeschwerden. In 2 Tagen Heilung. Der Pilz war nicht tierpathogen. Man sieht also, daß die Stöcklinsche Regel wenigstens nicht überall Anwendung finden kann**).

Einen ätiologischen Anteil an den Anginen kann man dem Soorpilze nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis sicher nicht einräumen. Es handelt sich wahrscheinlich um weiter nichts, als um eine stärkere Entwicklung saprophytisch in der Mundhöhle lebender Soorkeime auf entzündeter Basis.

Hautsoor. Schon älteren Kinderärzten ist der Nachweis von Soorelementen in exkoriierten Hautstellen in der Nähe des Anus gelungen, was leicht erklärlich ist, wenn man bedenkt, daß die Stühle soorkranker Kinder (Moro [268]), ja sogar schlecht gepflegter, künstlich ernährter Kinder stets Soorpilze enthalten (Chiray & Sartory [210]). Hier erfolgt die Infektion der verletzten Haut durch die soorhaltigen Faeces. In neuerer Zeit meint aber Ibrahim [249], daß es eine Soormykose

---

*) Wenn man nicht die folgende Beobachtung aus dem Jahre 1883 als hierher gehörig betrachten will, was mir aber kaum angängig erscheint. Troissier & Achalme [303] fanden einen der gewöhnlichen Bierhefe (Sacchar. cerevisiae) sehr ähnlichen Keim bei einer hartnäckigen Angina eines Typhuskranken, daneben wenige Bacillen.

**) Freilich bietet ein Anginafall, bei dem Soorplaques auf der Schleimhaut der Mundhöhle sekundär entstehen, eine ungünstige Vorhersage!

der Haut im frühen Säuglingsalter gebe, welche vielleicht auf metastatischem Wege erzeugt würde.

In der Nähe der Genitalien beobachtete er bei soorkranken Kindern in den ersten Lebenswochen auf der abgeschilferten Oberhaut kleine bis kleinste Bläschen. Diese Bläschen enthalten manchmal die Pilze in Reinkultur, häufig aber Staphylococcus albus, Stäbchen, grampositive Kokken, Diplokokken, Soorgonidien und vereinzelte Pilzfäden. In einem Falle bestand kein Intertrigo. Verfasser selbst läßt die ätiologische Rolle des Soorpilzes unentschieden, und auch ich glaube nicht, daß es sich um metastatische Herde handelt, da die Kinder der Krankheit nicht erliegen, was man doch bei der Giftigkeit des Soors erwarten müßte, wenn eine Allgemeininfektion stattgehabt hätte.

Vaginalsoor wurde nach HAUSMANN [238] noch von DÖDERLEIN [216], HERFF [241], GIULINI [227] u. a. beobachtet. Letzterer berichtet von einer 24-jährigen Frau, die unter Fieber und starken Schmerzen in der Vulva erkrankt war, wo die Untersuchung membranartige Auflagerungen der ganzen Vulva und eines Teils der Vagina ergab. Die bakteriologische Untersuchung erbrachte Reinkultur von Soor. Gewöhnlich verläuft die Affektion leichter, und es wird nur über leichtes Jucken und Brennen geklagt. Der Vaginalsoor soll sehr häufig sein und vorzugsweise schwangere Frauen befallen. Indes kenne ich sehr beschäftigte Gynäkologen, denen die Soorerkrankung der Vagina noch nicht in der Praxis vorgekommen ist. Die aus Vaginalsoor gezüchteten Pilze besitzen Tieren gegenüber volle Pathogenität (DÖDERLEIN).

Soor der Blase bei Diabetikern wurde von SENATOR [290], ERNST und FRISCH beschrieben. FRISCH behauptet, die Pneumaturie rühre von Bact. coli her, nicht von Soor, der keine Gärung, nachdem er rein gezüchtet war, verursacht habe. Der Soor erwies sich bei Tierversuchen als nicht pathogen.

Ueber Soor in der Nase liegen Mitteilungen von SCHUBERT [114], SENDZIAK [291] und THORNER [300] vor, über Soor in den Lungen zwei Mitteilungen von GRAWITZ (bei Diabetikern [229]), je eine von BIRCH-HIRSCHFELD [201], ROSENSTEIN, KORR & PREYHAHN (zit. nach DENEKE), endlich eine von LEGAY & LEGRAIN [260], die bei einem 28-jährigen Tuberkulösen Soorpilze in der Lunge fanden und auch bei Lebzeiten den Soor im Sputum neben Tuberkelbacillen nachweisen konnten. Der Patient hatte an Oesophagussoor gelitten und die Soormassen aspiriert. Soor des Oesophagus und des Nasenrachenraums sind zahlreich beobachtet worden, seltener Affektionen des Kehlkopfes (HELLER, SOLTMANN) und des Mittelohres (VALENTIN [304]). In neuerer Zeit berichtet DENECKE [215] eingehend über einen Fall von Entzündung und Perforation eines MECKELschen Divertikels bei einem 7-jährigen Knaben, hervorgerufen durch Soor, und MAYER [266] über einen durch Soor verursachten Ileus.

Soor des Magens beobachtete ZALESKY [310], HELLER [240], LIEBERMEISTER, BORRI [204] und MARESCH [264], Soorentwicklung bei Noma beschreibt ZUSCH [313].

B. Soor als Allgemeinerkrankung.

Allgemeinerkrankungen durch Soor sind außerordentlich selten und deshalb jede einzelne Beobachtung von hervorragendem Interesse.

Den Fall ZENKERS haben wir schon mehrfach erwähnt und beschrieben, außerdem existieren noch Beobachtungen ähnlicher Art von RIBBERT [282], SCHMORL [289], PINEAU [277], GUIDI [232] und HEUBNER [242].

Der RIBBERTsche Fall betraf ein Kind von 12 Tagen, dessen Mutter Puerperalfieber gehabt hatte. Bei der Autopsie ergaben sich außer Soor des Rachens, der Mandeln, des Oesophagus und Larynx in beiden Hemisphären Miliarabszesse, die vereinzelte Soorfäden enthielten. Kulturergebnisse fehlen.

Die SCHMORLsche Beobachtung bezieht sich auf ein 10-jähriges Mädchen, das an Typhus gestorben war und außer Soor des Rachens Soormetastasen in der hypertrophischen Niere und der Milz aufwies. Es handelte sich um eine Mischinfektion.

PINEAU fand bei einer 37-jährigen Syphilitischen, die zu Lebzeiten Symptome föditer Bronchitis, Tuberkulose der Lungen und JACKSONsche Epilepsie, Hemiparese und motorische Hemiplegie der ganzen rechten Seite gezeigt hatte, einen soorhaltigen Gehirnabszeß im linken Occipitallappen. GUIDI beschreibt 6 Fälle von Soormetastasen bei Säuglingen.

HEUBNER [242] berichtet sehr eingehend über einen eigentümlichen Fall von Allgemeinerkrankung durch Soor oder durch einen soorähnlichen Pilz. Primär

waren beide Tonsillen des 16 Monate alten Kindes befallen, und zwar handelte es sich um gelbliche, schmierige Beläge und trockene nekrotische Gewebsveränderung derselben. Es bestand hohes Fieber und schwere Allgemeinerscheinungen. Im Belag wurden neben Streptokokken und Staphylokokken Soorpilze, niemals Diphtheriebacillen nachgewiesen, der übrige Mund war frei von Soor. Bei der Sektion wurden Soormetastasen in den Nieren gefunden. Leider wurden Kulturen nur aus den Tonsillen gewonnen. Die Bläscheneruption, die am Rücken und der Brust bei Lebzeiten bestanden hatte, wurde gleichfalls kulturell nicht durchforscht. Es ist möglich, daß auch hier Hautmetastasen vorlagen (s. unten). Die aus den Tonsillen gezüchteten Pilze erwiesen sich bei intravenöser Injektion den Versuchstieren gegenüber als sehr pathogen: alle Organe zeigten sich, mit Ausnahme der Lungen, die auch beim Kinde völlig frei geblieben waren, mit Soormassen überschwemmt. Solche Fälle, meint Heubner, bei denen im Leben Diphtheriebacillen nicht nachzuweisen sind, wo auch keine Scharlachinfektion angenommen werden kann, sollten zukünftig auch auf die Möglichkeit einer Soorinfektion sorgfältig durchforscht werden. Dieser interessante Fall ist aber insofern nicht einwandsfrei, als es sich auch um eine Streptokokkensepsis mit sekundären Soormetastasen gehandelt haben kann, welche von der nekrotischen Angina ausging.

Charakteristische Symptome, die auf eine Allgemeinerkrankung mit Soor schließen lassen, sind bis jetzt noch nicht festgestellt worden.

Die Allgemeininfektion erfolgt zweifellos auf dem Blutwege, vielleicht auch auf dem Lymphwege. Moro[268] meint, daß Fälle von Soorsepsis häufiger seien, als man anzunehmen geneigt ist. Herzpunktionen gleich post mortem an der Escherichschen Klinik ergaben mehrere Male kulturell Soorbefund. Wir wissen durch Heller und Daïreuva, daß die Soorfäden in die Gefäße hineinwachsen und die Soorkonidien im lebenden Blut existieren können, ferner durch den letzteren Forscher, daß der Soor in den Leukocyten vorkommt und von diesen auf entfernte Partien übertragen werden kann. Alle Möglichkeiten für Generalisation des Soors sind also bestens vorhanden. Daß dieselbe so selten erfolgt und keine Neigung hat, große Dimensionen anzunehmen, liegt wohl an der durch die direkte Einwirkung des Soorerregers bedingten Thrombosierung der Gefäße, ferner daran, daß die Soorfäden am Rande der Gefäße an der Eintrittsstelle festgehalten werden, also nicht leicht fortgespült werden können, und daß Mycelfäden im Blut keine Neigung zeigen, Konidien abzusprossen. Diese letztere Tatsache ist natürlich besonders wichtig. Ostrowsky ist sogar der Meinung, daß der Soor überhaupt nur durch seine Anwesenheit, gar nicht durch seine Vermehrung schädige. Indessen ist diese Ansicht durch Daïreuvas Einwände widerlegt. Der Soor kann Sprossen und Konidien ins lebende Blut und die Lymphbahnen senden, er tut es aber aus nicht genauer bekannten Gründen nicht häufig, auch nicht bei der künstlichen Infektion von der Blutbahn aus. Hierin und durch die Wirkung seiner Toxine unterscheidet er sich von den Schimmelpilzen im engeren Sinne.

Tiersoor.

Soor ist bei den Tieren keine häufige spontane Krankheit; wir sahen, daß Vögel, Saugkälber und Fohlen von der Krankheit ergriffen werden. Grawitz hat Soor auch bei jungen Hunden erzeugt. Die Affektion der Säugetiere bietet nichts Besonderes und deckt sich mit den pathologisch-anatomischen Befunden beim Menschen. Der Soor der Vögel bildet insofern eine Besonderheit, als er nicht im Schnabel, sondern im Kropf auftritt. Um den Soor im Kropf bei Tauben nicht zu übersehen, muß man den ganzen Kropf herauspräparieren und mit Nadeln auf einem Brettchen ausbreiten. Man bemerkt dann zwischen den vorspringenden Leisten oder auf ihnen kleine, stärker injizierte Partien, als die Umgebung. Hier sieht man die kleinen krümeligen Häufchen liegen, die ziemlich fest haften. Um die Futterreste zu entfernen, empfiehlt sich das tüchtige Abspülen des Kropfes unter dem Wasserstrahl, wodurch Soorhäufchen nicht mitgerissen werden. Ist der Soor alt, so bietet die Untersuchung keine Schwierigkeiten, aber kurz bestehende, durch Impfung gesetzte Soorstippchen werden im Kropf leicht übersehen, da die eigentümliche anatomische Beschaffenheit desselben die Erkennung erschwert. Bei bestehendem Kropfsoor enthält auch der Schleim des Schnabels Soorkonidien. Der Pilz des Hühner- und Taubensoors wurde zuerst von mir reingezüchtet. Einen Unterschied vom Menschensoor konnte ich nach keiner Richtung hin konstatieren.

Tierversuche zur Diagnosenstellung.

Schleimhautübertragungen.

Nach KOCH darf man nur dann einen Mikroorganismus als Erzeuger einer Krankheit ansehen, wenn derselbe, in Reinkultur einem Versuchstier eingeimpft, dieselbe oder eine ähnliche Krankheit hervorbringt, wie diejenige war, von deren Läsion er stammt. Schlecht zu dieser Forderung passen viele der Tierexperimente, die gemacht worden sind, um die Identität eines irgendwo gefundenen Pilzes mit Soor zu erweisen. Denn Einimpfungen der fraglichen Konidien in die Cornea, die vordere Augenkammer und in die Venen erzeugen Krankheiten, die mit dem Schleimhautsoor absolut nicht vergleichbar sind. Zwar gleichen diese Krankheiten denjenigen, welche entstehen, wenn wir echte Soorkonidien Tieren in ebensolcher Weise einverleiben, aber eine ganze Reihe von Pilzen, die sicher nichts mit Soor zu tun haben, verhalten sich auch so, z. B. Monilia candida HANSEN (RABINOWITSCH[280], CAO[208]). Auch die aus der Impfläsion gewonnene Kultur ergibt keine Entscheidung, weil viele Pilze dem Soorkeime sehr ähnlich sehen und sich erst bei eingehendster Untersuchung als andere Arten herausstellen. Wir können eigentlich nur dann einen Pilz für identisch mit Soor erklären, wenn er in Reinkultur typische Soorplaques auf irgendwelchen Schleimhäuten hervorruft und das Serum, das von den Versuchstieren oder von dem ursprünglichen Soorpatienten gewonnen wurde, mit Soorkonidien schwache, mit Sporotrichosensporen starke (1:50—100) Agglutination zeigt. Auch die Komplementfixationsmethode ist heranzuziehen, wenn die Agglutination keine genügend hohen Titres ergibt. Der Erzeugung von Soor auf den Schleimhäuten und der Deutung der angestellten Versuche setzen sich manche Schwierigkeiten entgegen. Gesunde Menschen und Tiere sind kaum soorkrank zu machen, und kranke Tiere oder solche, die man künstlich geschwächt hat, können Soor auch spontan sich zuziehen. Mit Recht haben deshalb BREBECK & FISCHER die Beweiskraft meiner Soorimpfungen bei Hühnern und Tauben mittels Kropfschnitts beanstandet, weil sie nur dann sicher gelangen, wenn letztere durch Hunger und Durst geschwächt waren. Wenn man auch, wie ich es häufig getan habe, Kontrolltiere benutzt und aus dem Nichterkranken dieser Tiere an Soor schließt, daß die mit Soor geimpften Tiere durch den Soor, nicht durch den Eingriff und das Hungern soorkrank geworden sind, so ist doch der Versuchsfehler nicht auszuschließen, der dadurch bedingt wird, daß Tiere sehr ungleiche Empfänglichkeit für Soor auch unter genau denselben Bedingungen zeigen. Die Anwendung der Kropfimpfung kann aber immerhin als einfache Methode empfohlen werden und ist z. B. von DENECKE[215] zur Identifizierung seines Pilzes mit Erfolg bei jungen Tauben gebraucht worden. Besonders reichlich zeigten sich die Fadengewirre nach 6 Tagen an der Oberfläche der jungen Narbe.

Eine andere Art der Impfung hat STOOSS angewandt, die es wenigstens mitunter ermöglicht zu entscheiden, ob es sich um einen akuten Soorerreger handelt oder nicht. STOOSS impfte Mischkulturen von Soor mit eitererregenden Kokken auf die gereizte Vaginalschleimhaut der Kaninchen und erhielt positive Resultate. Reinkulturen von Soor allein brachten nur wenig fest haftende Soorplaques auf der gereizten Schleimhaut hervor, unverletzte Schleimhaut erwies sich in beiden Fällen nicht empfänglich. Ich habe die Methode mehrfach versucht und mitunter positive Resultate gehabt, leider war das Resultat aber auch sehr häufig negativ. Gewöhnlich entsteht durch das Auseinanderzerren der Vagina, das mit Pinzetten gemacht werden muß, eine ziemlich starke Reizung der Vulva mit diphtherieähnlichen Belägen, die wohl kaum mit Soor verwechselt werden können. Gelingt die Impfung aber, so ist die entstehende Affektion dem Soor der Mundhöhle außerordentlich ähnlich. Eine ideale Art der Impfung stellt die STOOSSsche Modifikation ihrer Unsicherheit wegen ebensowenig dar, wie alle anderen. Die sichersten Resultate ergeben bei einwandsfreier Handhabung der recht komplizierten Technik die Serumreaktionen.

Subkutane Injektionen

von Soor hat nicht, wie STOOSS meint, GRASSET[228] zuerst gemacht, sondern DÖDERLEIN, und zwar mit positivem Erfolg. Diese beiden Forscher sahen nach der Injektion lokalbleibende Abszesse eintreten. Nach GRASSET und STOOSS[296] kann im Anschluß an den Abszeß der Tod des geimpften Tieres eintreten, ohne daß es zu multiplen Abszessen in inneren Organen kommt, also durch Giftwirkung. Mischinfektionen von Soor mit Eitererregern ergeben ein merk-

würdiges Resultat: Der Soorerreger läßt sich bei der Abimpfung nach Entstehen des Abszesses allein nachweisen, Streptokokken und Staphylokokken sind zugrunde gegangen. Auf dem lebenden Körper verhält sich der Soor also umgekehrt, wie auf dem toten Nährsubstrat, denn da töten Kokken stets den Soor. Mäuse sind besonders empfänglich für die subkutane Impfung bei genügendem Infektionsmaterial, 1—3 Oesen, ebenso für die intraperitoneale Impfung, bei der schon $^1/_{20}$ Oese den letalen Ausgang hervorruft. Die Sektion ergibt eine allgemeine Soormykose, besonders stark werden die Nieren befallen (Fischer, Jochmann [250]). Die subkutane Impfung ergibt für gewöhnlich bei Mäusen nur Eiterungen lokaler Natur, bei sehr infektionstüchtigem Material (Varietät, Art?) kann auch hier der Tod eintreten.

Intravenöse Injektionen (Klemperer)

führen nach Stooss bei Kaninchen ausnahmslos zur allgemeinen Soormykose. Steiner [294] hat später die Versuche von Stooss wiederholt, und fand, daß ältere und kräftige Kaninchen weniger empfänglich für die intravenöse Impfung sind, selbst bei Einspritzung sehr großer Mengen von Soorkultur. Es kam bei Steiner zur allgemeinen Soormykose, ebenso wie bei Klemperer [253], während Stooss nur Nieren, Herzmuskel und Peritoneum parietale mit Knötchen bedeckt, alle anderen Organe aber frei fand.

Die histologischen Veränderungen waren zum Teil sehr hochgradig in der Niere. Hier kommt es zu kleinzelligen Infiltraten, welche auch die Stelle der Glomeruli einnehmen können, zu Blutungen, Exsudationen und Nekrose, und zwar werden Rinde und Mark gleichmäßig ergriffen. Etwas weniger stark sind Leber und Milz befallen, stark meist auch Magen- und Darmwand. Im Zentralnervensystem waren zwar keine Knötchen makroskopisch zu sehen, die histologischen Veränderungen aber und die Pilzelemente mikroskopisch in Schnitten in schönster Form nachzuweisen (Steiner).

Genaue Untersuchungen über die Symptomatologie der durch die venöse Injektion gesetzten Allgemeinerkrankung veröffentlichte Ostrowsky [275].

Erste Periode:

1. Temperaturerhöhung (bis 41,2) zu Anfang, später tritt Uebertemperatur ein, die bis zum Tod anhält, niedrigste beobachtete Temperatur 33° C.
2. Herzschläge vermehrt.
3. Albuminurie, Abmagerung, Mattigkeit.

Zweite Periode:

1. Diarrhöen profuser Natur bis zum Ende.
2. Somnolenz.
3. Myosis.
4. Anurie.

Nach 3—7 Tagen erfolgt der Tod in Hypothermie.

Im Unterschied zur Aspergillusmykose findet sich hier keine Gleichgewichtsstörung und keine Vermehrung der Leukocytose.

Von Stoffwechselanomalien wäre noch zu erwähnen, daß die Isotonie der roten Blutkörperchen sich verändert. (M. Langlois zit. bei Ostrowsky.) Der Zuckergehalt des Blutes bleibt dagegen unbeeinflußt und auch der Glykogengehalt der Leber. Die Diarrhöe in der zweiten Periode der Erkrankung ist nicht von allen Forschern beobachtet worden. Ostrowsky hält sie für eine Folge der Ausscheidung der Umhüllungsmembranen des Soors aus dem Organismus, welche durch die Därme erfolgen soll (?). Hierdurch soll Hyperämie entstehen, Loslösung des Epithels und Eindringen sekundärer Organismen in die Darmwand bewirkt werden. Diese wirken schädlicher auf die Schleimhäute ein, als die Soorerreger, da die Partien, wo Soorhaufen sitzen, weniger stark verändert sind, als die übrigen.

Die schädliche Wirkung des Soors auf die Gewebe besteht nach Ostrowsky weniger in einer Giftwirkung, als in einer mechanischen Reizung aller Gewebe, die er durchdringt. In der Tat findet sich der Soor nach der venösen Injektion im Urin, im Blut, in der Galle, in der Milz, im Gehirn, im Knochenmark, in den Exkrementen, unter und in den Epithelzellen (Daïreuva), im submukösen Gewebe (Heller [240]), in den Lymphgefäßen (Buhl [206]) usw.

Concetti [213] dagegen nimmt im Protoplasma der Soorzellen einen Stoff an, mittels dessen sich innerhalb des befallenen Organismus erst ein tödliches Gift herausbildet.

Wenn man das Serum der erkrankten Tiere prüft, so zeigt es sich Tieren gegenüber in der Tat toxisch. 3 ccm Serum töten einen Frosch in 36 Stunden. Die Toxizität ist eine Folge der eintretenden Anurie, nicht durch die Stoffwechselprodukte des Soors bedingt.

Somit erfolgt der Tod der geimpften Tiere durch Autointoxikation und Schädigung der Gewebe.

Impfungen ins Peritoneum und in das Auge.

Die ersteren sind meist wirkungslos, nur Mäuse sind empfänglich s. S. 60. Impfungen in die Pleuren ergeben ähnliche Resultate wie intravenöse Injektionen.

Skarifikationen der Cornea und Einbringen des Soorerregers bewirken Hornhautinfiltrate, die Aehnlichkeit mit den unter Keratitis aspergillina beschriebenen Veränderungen haben, Injektionen in die vordere Augenkammer, Verschimmelungen des ganzen Bulbus mit nachfolgender Verödung desselben (Fig. 36).

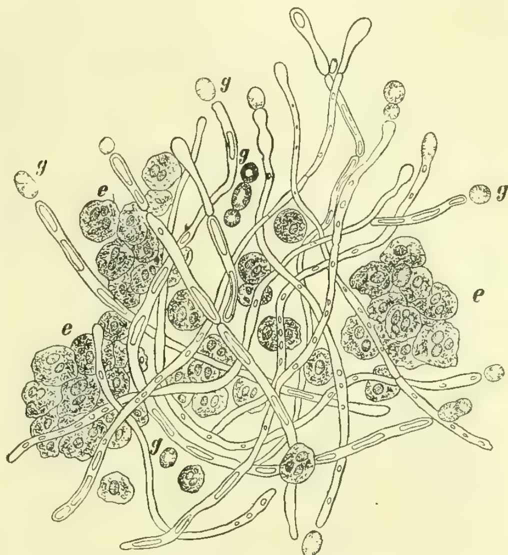


Fig. 36. Glaskörperverschimmelung durch Soor. g = Konidien, e = Eiterzellen.

Immunität, Agglutinierung und Toxizität.

Wir sahen bei den Schimmelpilzen im engeren Sinn (Aspergillus und Mucor), daß es niemals gelungen ist, durch irgend welche Maßnahmen Schimmelsporen abzuschwächen oder Tiere auf irgendeine Art immun gegen die künstliche Schimmelinfektion zu machen (Ribbert [282], Olsen [274] und Gade, Fraenkel, Ziegenhorn usw.). Beim Soor gelingt es dagegen, Kaninchen zu immunisieren (Roger [286] und Noisette [271]). Die löslichen Produkte der Soorpilzkulturen vermögen keine Immunität zu verleihen, scheinen vielmehr die Empfänglichkeit für den Soorpilz noch zu erhöhen (Charrin & Ostrowsky [209]).

Ebenso wird die Disposition bei den Versuchstieren für Soor erhöht durch Einführen von Substanzen in den Organismus, die Glykosurie erzeugen (Grawitz [229]), Kulturen auf zuckerhaltigem Boden, und gleichzeitige Injektion von Traubenzucker mit den Konidien steigert die Virulenz (Ostrowsky). Ebensowenig gelingt es, Immunität zu erzeugen durch Einführen von Kulturen, welche durch Erhitzen (auf 60° C) vorbehandelt sind. Auch sterilisierte oder filtrierte Kulturen gaben negative Resultate. Also gelingen die gewöhnlichen Methoden, Immunität zu erzeugen, bei Soor nicht.

Dagegen läßt die Einführung schwacher Dosen der Soorkultur in die Venen, oft wiederholt, nach und nach die Widerstandskraft des Organismus gegen höhere Dosen wachsen. Die dreimal tödliche Dose wird dann vertragen. Zugleich mit dieser Immunisierung erhält das Serum keimtötende Kraft und wirkt agglutinierend auf diejenige Art, mit der die Immunität hervorgerufen wurde (Noisette). Säet man in solches Serum die zugehörige Soorsorte ein, so bemerkt man nach 24 Stunden am Boden des Gläschens Flocken und Häufchen, die eine große Tendenz haben, aneinanderzukleben. Unter dem Mikroskop sieht man die einzelnen Elemente umgeben von einem breiten Saum, der etwa 5—10mal so breit ist, wie die normale Cuticula. Selten liegen die Zellen allein, meistens sind sie zu 2, 3 und oft zu voluminösen Häufchen vereint. Es handelt sich um eine Verschmelzung der Cuticula der Zellen, um eine wirkliche Zooglöenbildung (Roger). Noisette hat mit dem gewonnenen Immunserum seine verschiedenen Sorten von Soor untersucht und gefunden, daß die Hefen nur durch das Immunserum agglutiniert werden, mit welchen die Immunität erzeugt wurde. Nach Noisette also gibt es nicht einen Saccharo-

myces albicans, sondern eine ganze Klasse, welche Varietäten enthält. Die Arbeiten Rogers und Noisettes bedürfen selbstverständlich noch einer genauen Nachprüfung.

In neuester Zeit haben Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud & Weill [309] bei Gelegenheit von Untersuchungen über die Agglutination des Serums Sporotrichöser festgestellt, daß das Serum von Patienten, die an Soor leiden, Soorkonidien agglutiniert, aber nur in sehr geringem Maße (1:10 bis 1:50), daß dagegen dasselbe Serum Sporotrichosesporen sehr stark agglutiniert, und zwar in Verdünnungen von 1:50 bis 1:150 (5 Fälle).

Das Serum von Soorkranken gibt auch Komplementablenkung mit Sporotrichum und Soorkonidien als Antigen. Ebenso verhält sich die Aktinomykose. Die Agglutination und Komplementfixation kann daher benutzt werden und ist von den oben genannten Forschern mit Erfolg dazu verwendet worden, um nachzuweisen, ob ein Patient einen verborgenen Soorherd beherbergt oder nicht. Als Beispiel erwähne ich eine junge Frau mit Typhus, deren Serum nie mit Soor oder Sporotrichum agglutiniert oder Fixation gezeigt hatte. Nach dem Auftreten einer Soorangina wurden beide Phänomene positiv.

Die Giftigkeit der Stoffwechselprodukte des Soors in der Kultur ist gering: 20—40 ccm löslicher Substanz töten ein Kilogramm Kaninchen. Serum vom infizierten Tier tötet eine Maus in der Hälfte der Dosis des gewöhnlichen Serums.

Passage des Soorpilzes durch den Tierkörper (Kaninchen, Meerschweinchen) erhöht die Virulenz (Tordeus [302]). Auf ähnlichen Verhältnissen beruht wohl auch die größere Infektiosität des Soors in Findelanstalten usw. sporadisch auftretenden Fällen gegenüber.

III. Hauptgruppe: Die Dermatomykosen.

Definition und Einteilung.

Krankheiten, welche ihre Ursache in dem Wachstum von Fadenpilzen in der Haut haben, nennt man Dermatomykosen. Nach Unna [409] werden dieselben zweckmäßig in die echten parasitären Erkrankungen der Oberhaut und die Saprophytien der Hornhaut eingeteilt. Zu den ersteren gehören der Favus, die Mikrosporie und die Trichophytie, zu den letzteren die Pityriasis versicolor, das Erythrasma und die Piedra. Favus, Mikrosporie und Trichophytie werden durch eine Pilzklasse hervorgerufen, deren einzelne Glieder nicht nur in sehr naher Verwandtschaftsbeziehung stehen, sondern mitunter sogar wirkliche Uebergangsformen bilden. Aus diesem Grunde lassen sie sich nicht immer scharf auseinanderhalten.

Die Pilze, die bei Pityriasis versicolor, Piedra und Erythrasma gefunden werden, haben weder unter sich, noch zu den oben genannten Arten Beziehungen.

Allgemeine geschichtliche Notizen über die Dermatomykosen.

Die am längsten bekannte Pilzkrankheit ist der Favus.

Vor der Entdeckung des Erregers durch Schönlein [373] im Jahre 1839 wurden unter Favus eine ganze Reihe verschiedener Hautaffektionen zusammengeworfen, die wir heute unter den Ekzemen und bei den Impetigines unterbringen würden. Der Name Favus kommt schon bei Celsus vor, er stammt von dem arabischen Wort Sahafats, welches Honigwabe bedeutet.

Im Mittelalter bezeichnete man die Krankheit mit Tinea = Motte, in Frankreich als teigne faveuse. Willan & Bateman [380] (1817) stellten sie in ihrer Einteilung der Hautkrankheiten zu den Pusteln und nannten sie Porrigo lupinosa.

An der Entdeckung des Contagiums beteiligten sich mehrere Forscher unabhängig voneinander. Schon Remak [367] war 1837 die eigentümliche Beschaffenheit des Scutulums aufgefallen und auch früher schon (1826) hatte Heusinger (zit. n. Virch. Arch., Bd. 9, 1856) die pilzliche Natur des Scutulums vermutet und den Botanikern zum Studium empfohlen. Indes wurde der Hinweis nicht

beachtet und erst SCHÖNLEIN (1839) war es vorbehalten, angeregt durch BASSIS[317] Arbeiten über den Muskardinepilz der Seidenraupen, das Contagium des Favus beim mikroskopischen Studium der ansteckenden Hautkrankheiten der Menschen zu entdecken.

REMAK[367] (1845) bestätigte den Befund und züchtete den Pilz auf Apfelscheiben, von wo er ihn mit Erfolg auf seinen Arm übertragen konnte und nannte ihn Achorion Schönleinii.

Unabhängig von SCHÖNLEIN entdeckte GRUBY[339] (1841) zwei Jahre später gleichfalls den Pilz und beschrieb ihn eingehend.

Die neue Lehre fand bei den meisten zeitgenössischen Forschern volle Anerkennung und Bestätigung, aber es fehlte auch nicht an solchen, die die ätiologische Bedeutung der Pilzbefunde in Frage zogen.

Besonders gefördert wurde die Favuslehre durch KÖBNERS[348] und PEYRITSCHS[363] (1869) wertvolle Experimentalstudien, die REMAKS Versuche voll bestätigten und dazu den Beweis erbrachten (1866—1876), daß wirkliche Reinkulturen von Achorion Schönleinii mit banalen Schimmelkulturen nicht im genetischen Zusammenhang ständen, wie HALLIER[340] (1865—1873) und seine Schule, getäuscht durch fehlerhaft angeordnete Versuchsreihen und unrichtige Deutung gesetzter Impfläsionen, behauptet hatten.

Der Favuspilz der Maus wurde 1850 zuerst von BENNET[320] gesehen (von HELBERT & SCHRADER[343] und SIMON[372] bestätigt), der der Katze, des Hundes und des Kaninchens von ST. CYR[329]; GERLACH[337] u. a. fanden ihn beim Geflügel. Drei Jahre nach der Entdeckung des Favus durch SCHÖNLEIN und GRUBY gelang dem letzteren Forscher auch der Nachweis von Pilzen in den Kopfhaaren trichophytiekranker Kinder und in den Barthaaren der mit Bartflechte Behafteten. Wunderbar ist es, daß GRUBY in einer Zeit, in der die Mikroskope noch unvollkommen waren und in der es noch keine feineren Färbemethoden gab, schon die feinsten Details in der Verteilung der Pilze im Gewebe und im Haar so genau studierte, daß die neuere Forschung, wären seine Arbeiten nicht in Vergessenheit geraten, kaum etwas wesentlich Neues hinzuzufügen gehabt hätte. Er gliederte die eine klinische Form, welche in typischer Weise die Köpfe der Kinder befällt, von der Trichophytie ganz ab und benannte den bei dieser Affektion gefundenen, kleinsporigen Pilz nach dem bekannten Muskardineforscher AUDOUIN: „Microsporon Audouini". Er beschrieb genau den Erreger der Bartflechte und daß dieser außerhalb des Haarschafts sich ansiedelt, er fand den Erreger der anderen klinischen Form der Trichophytie der Kinderköpfe, die damals nach MAHON[353] (1829), der sie zuerst beschrieben hatte, Porrigo decalvans benannt wurde und zeigte, daß der Pilz bei dieser Form im Haarschaft zu suchen sei. BAZIN[318] (1853) bestätigte GRUBYS Entdeckungen und baute sie aus, dann gerieten sie im Laufe der Zeit in Vergessenheit, bis SABOURAUD[368] (1894), in neuester Zeit mit Quellenstudien bei der Herausgabe seiner Arbeiten über Trichophytie beschäftigt, sie wieder entdeckte und in uneigennütziger und gebührender Weise zu würdigen wußte. Einige Jahre später als GRUBY, aber unabhängig von diesem fand MALMSTEN[354] (1845) auch einen Pilz in Porrigo decalvans und Herpes squammosus, den er Herpes tonsurans benannte.

In Deutschland war es wieder KÖBNER[348] (1864), der sich am eingehendsten mit Studien über Trichophytiepilze befaßte, die Sycosis parasitaria eingehend beschrieb, das Eczema marginatum als Trichophytie erkannte und entdeckte, daß auch die schon 1853 und 1855 von BAUM & MEISSNER in den Nägeln beschriebenen Pilze den Trichophytiepilzen zugehörten.

In England ist als Trichophytieforscher jener Zeit besonders MC. CALL ANDERSON[314] zu nennen.

Bei Tieren wurde der Trichophytiepilz zuerst von GERLACH[337] (1857—1859) beim Rind nachgewiesen, HAUBNER[341], FENGER[335], PERRONCITO[361], SIEDAMGROTZKY[374] (1871) u. a. entdeckten dann auch bei den anderen Haustieren kurze Zeit nacheinander die Erreger der Herpes-tonsurans-Krankheit.

Der Pilz der Pityriasis versicolor, Microsporon furfur, wurde 1846 von EICHSTEDT[332] entdeckt, Microsporon minutissimum, der Pilz des Erythrasma, 1862 von BÄRENSPRUNG[316] und für die seit 1846 durch OSORIO[360] bekannt gewordene, Knoten in den Haaren erzeugende Piedra der oder die Erreger von IUHEL RENOY[594] (1888), BEHREND[319] (1890) und UNNA[376] (1896) in kleinen und großen Sporen eines Fadenpilzes, dessen Züchtung gelungen ist, nachgewiesen.

Die Anschauungen über die Natur der Dermatomykosenerreger haben sich im Laufe der Zeit vielfach geändert. Während früher HEBRA[342] (1855) und auch GRAWITZ[338] (1876) annahmen, e i n Pilz erzeuge Favus, Trichophytie und Pityriasis, wurde nach baldiger Beseitigung dieses Irrtums, durch QUINCKE[366]

(1886), Frank[336], Neebe & Unna[359] und Furthmann[359] (1892) die Auffassung vertreten, daß das klinische Bild des Favus resp. der Trichophytie durch ganz verschiedene Pilzarten hervorgerufen werden könne. Während Pick (1887), Kral[350] (1891), Mibelli[358] (1892), Marianelli[356] (1892), Waelsch[377a] (1896) und viele andere für die Einheit der Erreger eintraten und die verschiedenen Formen der gefundenen Pilze mit dem Polymorphismus zu erklären suchten, fehlt es auch nicht an hervorragenden Vertretern der anderen Richtung, für die besonders Unna und Bodin[325] bei Favus und Unna und Sabouraud bei Trichophytie eintreten.

Eine völlige Einigkeit in den Anschauungen unter den Dermatologen ist bis heute noch nicht über diese Streitfrage erzielt worden und wird wohl auch bei der Schwierigkeit des Objekts nicht so bald erfolgen, immerhin haben sich unsere Kenntnisse über die Erreger des Favus und der Trichophytie durch die eingehenden Arbeiten in beiden Lagern derart vertieft und erweitert, daß die Dermatomykosenerreger jetzt zu den am besten studierten Eumyceten gehören. Besonders der unermüdlichen Arbeitskraft Sabourauds[369] ist dieser Fortschritt zu danken, und im Vergleich zu dem, was dieser Forscher geleistet hat, tritt das der anderen Autoren sehr in den Hintergrund und beschränkt sich meist auf Bestätigungen einzelner Angaben Sabourauds. In seinem seine vielen Arbeiten zusammenfassenden Werke über die Teignes hat er den Versuch gemacht, die Hautpilze und die durch sie erzeugten Krankheiten in ein System zu bringen. Als Einteilungsprinzip benutzte er die sinnfälligen Eigenschaften, welche die Pilze auf einem ganz bestimmt zusammengesetzten Nährboden, dem Milieu d'épreuve zeigen und handelt die verschiedenen klinischen Formen bei denjenigen Pilzen ab, die sie seinen Erfahrungen gemäß, regelmäßig erzeugen. Vorzügliche Abbildungen der Kulturen erleichtern und ermöglichen den Vergleich mit gegebenen Falls aus Krankheitsprodukten gezüchteten Pilzen, so daß sein Werk und sein System, trotz der noch daran haftenden Unvollkommenheiten, einen großen Fortschritt bedeuten und es an der Hand desselben nach und nach gelingen wird, über die Verbreitung der Pilzvarietäten in den einzelnen Ländern genauere Feststellungen zu machen, als es bisher der Fall war. Durch seine höchst detaillierten Forschungen ist aber dies Gebiet eine richtige botanische Spezialität geworden, die ein allgemeines medizinisches Interesse nicht mehr beanspruchen kann. Auch muß entschieden darauf hingewiesen werden, daß die vielen von Sabouraud u. a. entdeckten Varietäten der Mikrosporie- und Trichophytiepilze durchaus nicht immer bei denselben Krankheitsbildern vorkommen, also es ziemlich gleichgültig ist in praktischer Beziehung, ob die oder eine andere Varietät vorhanden ist. In einem Handbuche, wie dem vorliegenden, das speziell für Mediziner geschrieben ist, können deshalb nur diejenigen Varietäten eingehender gekennzeichnet werden, die häufig vorkommen und in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnis stehen zu gewissen wichtigen klinischen Formen, nicht aber solche, die bisher nur einmal oder wenige Male gefunden wurden und nur durch kleine Abweichungen im Kulturbilde sich von den bekannteren unterscheiden, ohne irgendeinen diagnostischen oder prognostischen Fingerzeig zu gewähren.

Das System der Teignes nach Sabouraud baut sich folgendermaßen auf:

I. Microsporums
- 1) A culture petite. Origine humaine.
- 2) A culture vivace. Origine animale.

Ad. 1. M. Audouini, umbonatum, tardum velveticum.

Ad. 2. M. lanosum, felineum, equinum, fulvum, villosum, pubescens, tomentosum.

II. Trichophytons
- I. Endothrix
  - 1) E. purs
    - Espèces communs
    - „ rares
  - 2) E. néo-end.
    - À conservation des caractères de jeunesse du parasite
- II. Ectothrix
  - 1) Microides
    - Groupe à culture gypseum
    - Groupe à culture niveum
  - 2) Mégaspores
    - Groupe à culture duveteuse
    - Groupe à culture faviforme.

Espèces communs: Tr. crateriforme, acuminatum, violaceum.

Espèces rares: Tr. effractum, fumatum, umbilicatum, regulare, sulfureum, polygonium, exsiccatum, circonvolutum, pilosum, glabrum.

À conservation de caractères de jeunesse: Tr. cerebriforme, Trichophyton plicatile.

Type gypseum: Tr. asteroïdes, radiolatum, lacticolor, granulosum, farinulentum, persicolor.

Type niveum: Tr. radians, denticulatum.
A culture duveteuse: Tr. rosaceum, vinosum, equinum, caninum.
A culture faviforme: Tr. ochraceum, album, discoides.

III. Achorions { I. Achorion Schönleini; II. Achorions animaux. }

I. Achorion Schönleini.
II. Achorion Quinckeanum
„ gallinae
„ gypseum
„ Oospora canina
(„ Achorion violaceum).

Anleitung zur Züchtung der Hautpilze.

Um eine Bestimmung der Varietäten nach SABOURAUD auszuführen, ist es unbedingt notwendig, die Bestandteile seines Milieu d'épreuve aus denselben Quellen zu beziehen, aus denen sie SABOURAUD bezog.

Man braucht Maltose von CHANUT (Maltose brute) und Pepton granulée de CHASSAING und bezieht diese Produkte von Maison COGIT, 36 boulevard St. Michel, Paris.

Auch die Anfertigung der Nährböden muß genau nach der SABOURAUDschen Vorschrift ausgeführt werden. Man stellt sich am besten drei Liter Nährboden auf einmal dar und verfährt folgendermaßen:

Das Agar (Stangenagar oder pulverisiertes) wird mit gewöhnlichem Wasser übergossen und $^1/_2$ Stunde quellen gelassen. In ein anderes Gefäß gibt man die Maltose und das granulierte Pepton und löst beides bei gelinder Wärme. Dann gießt man das gequollene Agar dazu und nun so viel destilliertes Wasser nach, daß man folgende Verhältnisse bekommt: Aqua 100, Pepton 1, Maltose 4, Agar 1,8.

Nun stellt man den 5-Liter-Kolben mit dem Nährgemisch in den Autoklaven und schließt den Deckel erst hermetisch, wenn Dampfbildung erfolgt. Man läßt dann die Temperatur auf 120° C steigen, schließt das Gas und öffnet den Deckel wieder, wenn die Temperatur bis auf 100° C gefallen ist. Man filtriert nun durch Chardinpapier (auch zu beziehen durch COGIT, ausgezeichnet!) in vielen Kolben und ersetzt das Papier sofort, wenn die Flüssigkeit langsam zu tropfen beginnt. Nach Beendigung der Filtration müssen alle Kolben wieder in den großen Kolben zurückgegossen werden und dieser tüchtig umgeschwenkt werden, damit alles gut durcheinander kommt. Nun ist die Herstellung beendet, da eine Neutralisation stets unterbleibt. Man füllt ab in kleine Erlenmeyer (100 g Inhalt), stöpselt Watte darüber und wiederholt die Sterilisation der Einzelportionen im Autoklaven genau wie oben. So die Vorschrift SABOURAUDS.

Wenn man keinen Autoklaven hat, so kann man auch im strömenden Dampf sterilisieren, es ist dann aber notwendig, das Agar, bevor man es zum Nährgemisch zusetzt, eine Stunde mit Wasser im Dampfkochtopf zu lassen. Füllt man nämlich Maltose, Pepton und Agar gleich zusammen, so wird der Nährboden beim langen Dampfen zu weich und unbrauchbar.

Für die Sterilisation des Agargemisches genügt dann eine einmalige Sterilisation im strömenden Dampf von $^1/_4$ Stunde.

Hier muß darauf hingewiesen werden, daß es ganz unzweckmäßig ist, diesen konzentrierten Zuckernährboden zur Anlage der Ausgangs-

kulturen zu verwenden, wie es von Sabouraud und vielen anderen empfohlen wird. In einer ganzen Reihe von Fällen erweist sich derselbe als unbrauchbar, während anders zusammengesetzte Nährböden schnell gute Resultate ergeben.

Als einen sehr brauchbaren Nährboden für Ausgangskulturen empfehle ich folgenden Nährboden: Pepton 1—2,0, Traubenzucker 1,0, Glyzerin 0,5, Agar 2,0, Kochsalz 0,5, Wasser 100 oder Wasseragar ohne Zusatz. Neutralisiert wird dieser Nährboden auch nicht. Hat man eine Anfangskultur, so wächst sie später auf dem Milieu d'épreuve meist gut weiter. Um den Polymorphismus zu vermeiden, empfiehlt Sabouraud einen Nährboden von folgender Zusammensetzung: Pepton 3,0, Agar 1,8, Wasser 100, als Milieu de conservation. Auch dieser Nährboden eignet sich für Ausgangskulturen.

Um tadellose Kulturen zu erhalten, sind noch einige Punkte von Wichtigkeit:

1) Man züchte nur bei Zimmertemperatur. Kulturen im Brutofen bei 37° C werden bei der Sabouraudschen Methode fast immer durch Spaltpilze zerstört, auch vertragen nur wenige Pilze so hohe Temperaturen.

2) Man züchte ohne Gummikappen.

3) Man züchte bei Tageslicht, nicht in ganz dunklen Räumen.

4) Die zu übertragende Kultur oder das pilzhaltige Haar oder die pilzhaltige Hautschuppe müssen als kleinste Partikelchen übertragen werden. Zum Zerkleinern eignen sich am besten Platiniridiummesser.

5) Man soll das zu übertragende Inficiens auf den Nährboden legen und muß vermeiden unter den Nährboden zu kommen.

6) Zum Uebertragen benutzt man Nähnadeln an Haltern, die man hoch über der Flamme sterilisiert. Um das winzige Teilchen auf die Nadel zu bringen, bediene man sich folgenden Kunstgriffes. Man tauche die sterile Nadel in den Rand des Nährbodens ein, so daß sie feucht wird, dann bleibt das winzigste Stückchen hängen. Um es abzustreifen, braucht man dann noch häufig eine trockene Nadel, mit der man es herunterschiebt.

7) Ausgangskulturen legt man auf schräg erstarrtem 1-proz. Traubenzuckeragar in Reagenzgläsern an. In jedes Glas kommen 3 pilzhaltige Partikelchen. Von jedem Fall muß man 3—5 Reagenzgläser beschicken. Oft genug geht von diesen 9 gewollten Kulturen nur eine an. (Körpertrichophytie!) Geht nichts an, muß man andere Methoden versuchen.

Tierimpfungen gelingen am besten nach folgender Methode von Bloch[323]: Ein größeres Kulturstückchen wird vom Rand einer Kultur ausgeschnitten und auf ein Stück Sandpapier gelegt. Ein kleineres Stück Sandpapier wird darüber gelegt und nun die Kultur ordentlich zerrieben. Das Versuchstier wird an der zu impfenden Stelle rasiert und dann mit dem infizierten Papier so lange gerieben, bis die Haut sich rötet. Blutungen sind zu vermeiden. Die geimpfte Stelle wird ohne Verband oder Pflaster gelassen und täglich besichtigt. Gewöhnlich wird in den nächsten Tagen die Stelle erst gereizt und kehrt dann zur Norm zurück. Nun erst, also auf der normalen Haut, beginnt gewöhnlich am 5. Tage die durch die eingeimpften Pilze bedingte Reaktion, die manchmal von nur kurzer Dauer ist. Deshalb tägliche, genaue Kontrolle.

I. Favuspilzgruppe.

Definition.

Der Favus der Menschen und der Tiere ist charakterisiert durch das Auftreten bestimmter Pilzkörper, die zwischen dem Rete Malpighi und der Hornschicht liegen. Dieselben scheinen der Haut aufzuliegen, sind aber im jugendlichen Zustand noch mit Hornschicht bedeckt, sitzen meist um ein Haar herum, sind beim Menschen von schwefelgelber, bei Tieren von gelber, grauer oder weißgelber Farbe, von

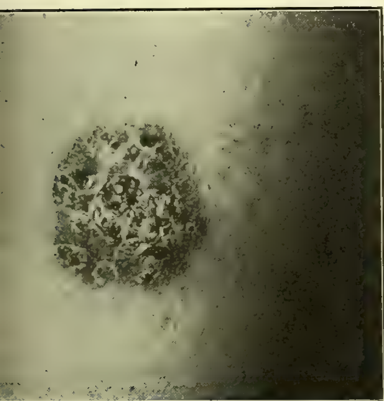


Fig. 37 a.
mbildung auf dem Arm des Menschen.

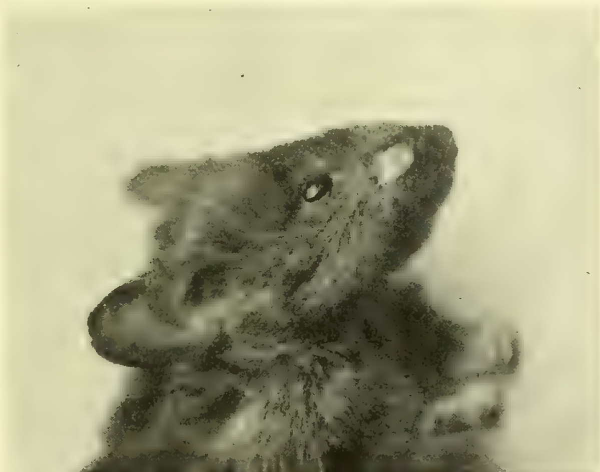


Fig. 37 b. Typische Scutulumbildung bei der Maus.

trockener Beschaffenheit, kreisrund und in der Mitte mit einer Eindellung versehen. Wegen dieser schüsselförmigen Gestalt bezeichnet man sie mit dem Namen „Scutula“ Schüsselchen (Fig. 37). Diese Form behält das Scutulum aber nur so lange, als es von Hornschicht bedeckt ist, hat es dieselbe durch Wachstum gesprengt, so wächst es als atypische Pilzborke weiter.

Lokalisation.

Die Krankheit befällt beim Menschen meist den behaarten Kopf, kann aber auch an jeder anderen Stelle des Körpers vorkommen (Rumpf, Extremitäten, Augenlider, Penis, Nägel) und in ganz seltenen Fällen durch Uebertritt der Pilzsporen in den Kreislauf eine generalisierte Mykose hervorrufen (Kundrat[351], Kaposi[347]).

Bei Tieren bietet die Lokalisation nichts Besonderes, indessen sind auch hier der Kopf, die Nase, Ohren und die Backen bevorzugt und zuerst ergriffen, von hier aus kommt es viel häufiger als beim Menschen zum Favus der ganzen Körperoberfläche.

Häufigkeit und geographische Verbreitung.

Favus war früher eine sehr häufige und allgemein verbreitete Krankheit der ärmeren Klasse der Bevölkerung. Mit der fortschreitenden Kultur weicht der Favus immer mehr zurück. Daher kommt es,

daß er in Deutschland, England, Schweiz, Japan und Amerika eine seltene Krankheit darstellt, während er in Oesterreich, Rußland, Schottland, Italien, Spanien, Zentralasien, China und Aegypten auch heute noch als eine recht gewöhnliche Hautaffektion zur Beobachtung kommt. In Frankreich, Holland und Skandinavien ist er noch häufig, aber im Abnehmen (Petersen [362]).

Disposition.

Disponiert sind jugendliche Individuen, ältere favuskranke Personen haben sich die Erkrankung meist in der Jugend zugezogen, indessen sind erwachsene Personen auch für das Contagium empfänglich, wenn sie massenhaft mit den Sporen des Pilzes in Berührung kommen. So sieht man mitunter, daß Leute von Körperfavus befallen werden, welche mit favuskranken Mäusen in nahe Berührung gekommen sind (Plaut [365]), oder daß Wärter favös werden, die Favuskranke gepflegt haben. Ebenso reagieren Erwachsene ziemlich prompt auf Impfung mit Favus, dabei ist das weibliche Geschlecht empfänglicher als das männliche (Kràl, Sabrazès). Rassendisposition, wie man früher annahm, existiert nicht, natürlich werden aber diejenigen Völkerschaften besonders häufig befallen, welche in der Kultur zurück sind oder mit Haustieren, wie Katzen und Hunden, infolge Gewohnheit und Sitte im innigen Beisammensein zu leben pflegen.

Mazerierte Haut nach Prießnitz- oder Breiumschlägen erhöht die Disposition, ebenso Schwitzen. Uebertragung von Favus auf mit Umschlägen solcher Art behandelte erwachsene Patienten, die zufällig in Sälen lagen, in denen Favuskranke gelegen hatten, sind beobachtet (Kaposi).

Contagium.

Der Favus wird durch die Sporen des Pilzes verbreitet, die Mycelien selbst sind nicht imstande, krankheitserzeugend zu wirken (Grawitz, 1876). Kinder stecken sich sehr häufig und leicht untereinander an (Sabrazès), werden auch mitunter von Mäusen favuskrank (Plaut).

Von den Tieren erkrankt am häufigsten die Maus, dann die Katze durch das Verzehren favuskranker Mäuse (Drapper), dann der Hund, der durch die Katze angesteckt wird, ferner Kaninchen, Pferde und Hühner, auch bei einem Kasuar habe ich Favus beobachtet.

Arten oder Varietäten.

Aus der geschichtlichen Uebersicht ersahen wir, daß Hebra (1855) annahm, daß Favus, Trichophytie und Pityriasis versicolor durch ein und denselben Pilz erzeugt würden, und zwar auf Grund der klinischen Beobachtung, daß gar nicht selten bei einem Individuum Favusscutula, Herpesringe und Schuppen auftreten können. Diese Anschauung wurde durch Köbners Untersuchungen (1864) geändert, der feststellte, daß der Entwickelung des Scutulums ein Ringstadium vorausgeht, das er als herpetisches Vorstadium bezeichnete und daß man mit Favuskulturen bei der Impfung Herpesringe auf menschlicher Haut erzeugen könne, Beobachtungen, die durch Pick (1865) Bestätigung erhielten. Den kulturellen Nachweis, daß die 3 Pilze identisch seien, hatte Grawitz zu erbringen gesucht (1876), indes überzeugte er sich später (1886) bei der Wiederaufnahme seiner Arbeiten nach Einführung der Kochschen Methoden von der Unrichtigkeit dieser Annahme. Durch die Quinckesche Arbeit (1887) wurde die wichtige Tatsache erkannt, daß eine als klinische Einheit aufgefaßte Krankheit durch (scheinbar) sehr verschiedene Pilzarten erzeugt werden könne. Quincke fand bei der Untersuchung verschiedener Favusfälle 3 Pilze, die er mit α, β, γ bezeichnete. Sie zeigten in bezug auf Wachstum und Pathogenität, auch auf Lokalisation der Läsionen, beträchtliche Unterschiede. Ein Jahr

später gab QUINCKE (1888) die eine Pilzart (β) auf und unterschied nunmehr nach der Lokalisation zwischen einem Pilz des Favus herpeticus und einem des Favus vulgaris. Er konnte beide Pilzarten an einem Individuum feststellen. Den α-Pilz erklärte er mit dem im selben Jahre von BOER entdeckten Mäusefavuspilz mit Puccinia ähnlichen Sporen für identisch, da er den Pilz häufig auf der Maus und nur mitunter auf Menschen fand. Zahlreiche Forscher beschäftigten sich in der folgenden Zeit mit der Nachprüfung der QUINCKEschen Untersuchungen. So fand FABRY stets den γ-Pilz, aber auch auf glatter Haut, wo er nach QUINCKE nicht vorkommen sollte (1889), ELSENBERG in einer großen Anzahl von Fällen 2 Pilzvarietäten, die den β- und γ-Pilzen QUINCKES glichen, in den Krankheitsherden sehr assoziiert waren, und sich durch Plattenkulturen nicht trennen ließen (1889 und 1890), JADASSOHN[345]) (1889) nur einen Pilz, der mit dem GRAWITZS und der 2. Varietät ELSENBERG übereinstimmte. Im gleichen Jahre begannen die wichtigen Arbeiten KRÀLS. In seiner ersten Veröffentlichung konnte er aus 2 Favusfällen 6 verschiedene Pilze züchten, unter ihnen den β- und γ-Pilz QUINCKES und den ersten Pilz von ELSENBERG. Nach Ausarbeitung einer neuen Trennungsmethode (s. S. 14), die der Eigenart der Dermatomykosenerreger angepaßt war und durch deren Anwendung erst die von KOCH geforderte Trennung der Keime völlig ermöglicht wurde, konnte KRÀL (1891) nur noch einen einzigen Pilz mit ganz bestimmten Eigenschaften aus den verschiedensten Fällen von Favus züchten. Da, wie aus seiner oben erwähnten Arbeit hervorgeht, das Scutulum viel verschiedene Eumyceten enthalten könne*), so stellte KRÀL den Grundsatz auf, daß man zum Ausgangspunkt von Reinkulturen nur solche Keime wählen dürfe, die unter Kontrolle von einem einzigen Keim ausgewachsen sind. Zugleich mit der KRÀLschen Arbeit erschien eine gleichfalls sehr wichtige klinische Studie PICKS, durch die bewiesen werden sollte, daß 1) die Aufstellung mehrerer Favusformen nicht statthaft ist, daß keinerlei Veranlassung vorliege, den Favus an behaarten und unbehaarten Stellen als zwei verschiedene Krankheiten zu betrachten; 2) daß es nur von den örtlichen Verhältnissen abhängig ist, ob es zur Entwickelung der einen oder anderen Form komme, ob die Krankheit abortiv verlaufe, oder bis zur vollständigen Ausbildung des typischen Scutulums gelange, 3) daß, wie aus an 13 Individuen angestellten Impfungen mit Reinkultur von Favus hervorgeht, der vom behaarten Teil des Kopfes stammende Pilz aus einem Scutulum auf unbehaarten Körperstellen Favuserkrankungen meist mit herpetischem Vorstadium hervorruft, daß die Reinzucht aus demselben Scutulum dieselbe Krankheit erzeugt, und daß die aus genuinen Herden gezüchteten Pilze übereinstimmen, daß Favus also einen einheitlichen Krankheitsprozeß darstellt, der durch den von KRÀL isolierten Pilz hervorgerufen wird (1891). Bestätigung der KRÀLschen und PICKschen Forschungen erfolgte durch sehr eingehende Arbeiten von MIBELLI (1892), MARIANELLI (1892), DUBREUILH und SABRAZÈS (1893).

Auf dem Kongreß in Siena demonstrierte MIBELLI (1891) Kulturen von DUBREUILH, SABRAZÈS, KRÀL, MARIANELLI und seine eigenen, die vollständig übereinstimmten, soweit sie vom Menschen stammten.

Nach diesen Arbeiten könnte man geneigt sein, die Favusfrage als im Sinne der Einheit des Erregers entschieden zu betrachten, aber die Forschungen anderer Autoren brachten mehrere Angaben im entgegengesetzten Sinne. So züchtete FRANK (1891) 3 verschiedene Pilze aus Mäuse- und Menschenfavus und UNNA und NEEBE (1893) kamen auf Grund von Vergleichungen eigener Kulturen mit denen anderer Forscher verschiedener Länder zu dem Resultat, daß nicht weniger als 9 Arten existieren müßten, 3 aërophile und 6 aërophobe. Sie unterschieden zwischen: Achorion eutythrix, dikroon, atakton, radians, akromegalicum, demergens, cysticum, moniliforme, tarsiferon. Von diesen 9 Arten habe ich drei näher studiert, nämlich Ach. eutythrix, atakton und dikroon. Die Kulturen wurden mir von UNNA seinerzeit zur Verfügung gestellt. Ich halte Ach. eutythrix und atakton unter sich für identisch und identisch mit dem α-Pilz QUINCKES**) und dem BOERschen Pilz, kann also die Angaben JESSNERS aus

*) Diese Angaben KRÀLS konnte ich in meinen Fällen nicht bestätigen.

**) SABOURAUD hält den Mäusefavuspilz-Befund QUINCKES für eine Hautverunreinigung und meint, BODIN hätte den Pilz des Mäusefavus entdeckt, so daß der von BODIN gewählte Name Achorion Quinckeanum nicht zu Recht bestände. („A mon avis QUINCKE avait cultivé une impureté de la peau pour un favus, et l'Achorion Quinckeanum appartient à BODIN, non à QUINCKE, mais peu importe.“ Teignes, p. 543). Es muß doch ganz entschieden darauf hingewiesen werden, daß QUINCKE den Pilz so genau beschrieb, wie er nur beschrieben werden kann und den Beweis erbrachte, daß sein Pilz ein Erzeuger des Favus ist. Gleichzeitig

dem Jahre 1893 bestätigen. Achorion dikroon ist mit dem von Kràl (1891) und mir studierten Pilz, ebenso mit dem γ-Pilz Quinckes identisch. Dieser Pilz wird für gewöhnlich im menschlichen Favus gefunden, nur ganz ausnahmsweise Ach. eutythrix. Der letztere ist kein Achorion, sondern bildet eine Uebergangsform zwischen Favuspilzen und Trichophytie- resp. Mikrosporiepilzen. Er erzeugt den Favus bei der Maus.

Von den nun folgenden sehr zahlreichen Arbeiten mögen hier nur die allerwichtigsten erwähnt sein. Zu ihnen gehört Sabrazès[370] (1893) ausgezeichnete Monographie „Sur le Favus de l'homme, de la poule et du chien". Er kommt zu dem Resultat auf Grund ausgedehnter Versuche an Mensch und Tier: es gibt nur einen Favuspilz des Menschen, aber es gibt auch einen des Hundes und einen der Hühner. Die ersten beiden Arten machen Scutula auf der Haut des Menschen, alle 3 Arten Scutula von verschiedener Malignität auf der Haut der Maus. Im Gegensatz zu Sabrazès nahm Bodin[325] erst (1893) 7 verschiedene, später (1894) 5 Arten von Favus an. Er hält (1902) den Mäusefavus für eine ganz bestimmte Art, die dem Menschenfavus ferner steht als der Mikrosporie.

Im Jahre 1908 entdeckte er[385] noch eine Favusart, die auf menschlicher und tierischer Haut zwar Scutulumbildung erzeugt, aber morphologisch absolut nichts mit Favuspilzen zu tun hat; sondern in dieser Beziehung den Trichophytiepilzen gleicht. Er nannte diesen Pilz Favus gypseus, um seine Verwandtschaft mit Trichophyton gypseum hervorzuheben. Dieser Pilz wurde von mehreren Forschern (Sabrazès & Brengues[371], Plaut[365]) wahrscheinlich schon früher gesehen und beschrieben, aber als Trichophytieart, die imstande ist, Favusscutula zu erzeugen. Nach meiner Ansicht läßt sich auch heute noch darüber streiten, ob man diesen Pilz zu den Trichophytien oder den Faven zählen soll und das gleiche gilt vom Mäusefavus. Den letzteren zähle ich aber vorläufig noch zu den echten Favuspilzen, weil es gelingt, und zwar regelmäßig, auf Trichophytiekranken eine positive Impfung mit diesem Pilz zu erzeugen, also eine Immunität durch die überstandene Trichophytiekrankheit für Mäusefavus nicht erworben wird (Bloch, Plaut). Ueber Favus gypseus stehen mir in dieser Beziehung eigene Erfahrungen nicht zur Verfügung.

Biro[322] (1893), Kluge[349] (1896), Bukowsky[327] (1899), Sabouraud (1900), sprachen sich für die Einheit des Favuserregers aus, Tischutkin[375] (1894) prüfte sein Material und viele fremde Kulturen, darunter Unnasche, den Hühnerfavus von Megnin[357] (1881), den Hundefavus von Sabrazès[370] (1893) usw. und fand den weitgehendsten Polymorphismus aller Pilze. Er konstatierte, daß die Merkmale, welche die Forscher veranlaßt hatten, besondere Arten von Favus zu konstruieren, in ein und derselben Kultur auftraten, wenn man die Qualität des Nährbodens, die Konzentration, die Temperatur, den Wassergehalt, die Reaktion usw. veränderte. Er schließt aus seiner sehr sorgfältigen Arbeit, daß der Favus durch eine einzige Pilzart verursacht werde.

Wälsch[410] suchte 1898 den Experimentalbeweis zu erbringen, daß Mäusefavus durch Passieren der menschlichen Haut zu echtem Menschenfavus umgezüchtet werden kann. Dies Experiment habe ich einmal nachgeprüft, konnte aber eine Bestätigung nicht erbringen.

Résumé.

Ueberblickt man die hier kurz erwähnten Arbeiten über die Artenfrage, so wird man dazu ungezwungen in folgender Weise Stellung nehmen können:

Der Favuspilz präsentiert sich, da er von Natur aus sehr polymorph ist, in verschiedenen äußeren Verhältnissen äußerst verschieden. Wenn er auf einer bestimmten Tierspecies sich eingenistet hat und die Individuen derselben einen langen Zeitraum immer und immer wieder befällt, so muß er, nach den S. 7 erwähnten polymorphistischen Gesetzen, gewisse festbleibende, charakteristische Eigenschaften annehmen, die er nicht nur selbst zäh festhält, sondern auch auf weite Generationen hinaus vererben kann. Es gelingt nicht immer leicht, auch nicht in kurzer Zeit, auch nicht mit unseren gewöhnlichen Hilfs-

---

mit Quincke hat außerdem Boer den Pilz im Jahre 1888 bei der Maus genau beschrieben. In der Wissenschaft kann man nicht so einfach aussprechen, „nach meiner Ansicht hat sich der und der geirrt", man muß den Beweis führen!

mitteln, diese festeingewurzelten Eigenschaften nach Belieben umzuzüchten. Aus der Art hat sich eine Varietät abgezweigt, die mit der ursprünglichen Art so wenig Uebereinstimmung zeigt, daß man sie für eine neue Art erklären müßte, wenn man nicht wüßte, daß es in der Tat für einige dieser tierischen Varietäten gelungen ist (TISCHUTKIN bei Hühner- und Hundefavus, WÄLSCH bei Mäusefavus), sie durch Aenderung der äußeren Verhältnisse resp. durch Passage anderer Hautarten in die gewöhnliche, ursprüngliche Form zurückzuzüchten. Echte Arten hätten auch unter diesen Verhältnissen ihre spezifischen Merkmale bewahrt.

Wird ein Mensch von einem Tiere angesteckt, das favuskrank ist, so wird man aus seinen Krankheitsprodukten natürlich einen Pilz herauszüchten, der mit dem Favuspilz identisch ist, den das Tier akquiriert hatte, es wird also ein Mensch, der von einer Favusmaus angesteckt wurde, Achorion Quinckeanum in seinen Scutulis tragen, ein Mensch, der vom favuskranken Hund infiziert wurde, Oospora canina usw. Steckt ein solcher Mensch andere Menschen an, so werden sie natürlich auch die Tiervarietäten in ihren Läsionen tragen. So kommt es, daß der Mensch, der für gewöhnlich **nur durch eine einzige Art** favuskrank wird (durch das Achorion Schönleinii, γ-Pilz QUINCKES), ausnahmsweise auch Tierfavusvarietäten in seinen Scutulis aufweist. In diesem Sinne halte ich die Artenfrage für gelöst. Man kennt bisher folgende Favusvarietäten: 1) Achorion Schönleinii (γ-Pilz QUINCKES, KRÀLS Pilz), 2) Achorion Quinckeanum, Mäusefavuspilz BODIN, 3) Oospora canina SABRAZÈS, 4) Achorion violaceum BLOCH, 5) Achorion Gallinae SCHÜTZ, 6) Achorion gypseum BODIN. Vom letzteren ist es noch unsicher, ob er nicht zu den Trichophytiepilzen zu zählen ist.

Mikroskopische Untersuchung der Krankheitsprodukte.

Pilzelemente im Scutulum.

Wenn man die Bestandteile eines Scutulums behufs mikroskopischer Durchforschung in 50-proz. Antiforminlösung zerzupft, so treten die massenhaften Pilzelemente und vielgestaltigen Pilzformen mikroskopisch deutlich hervor. Diese Massenhaftigkeit und Vielgestaltigkeit ist für Favus des Menschen charakteristisch. Man unterscheidet unter dem Mikroskop bei mittelstarker Vergrößerung, einerlei, ob es sich um Menschen- oder Tierfavus handelt, folgende Einzelheiten:

1. Doppelt konturierte ovale, runde oder rechteckige Sporen, 3—8 μ lang und 3—4 μ breit, allein und in Ketten. Diese Sporen setzen das Zentrum des Scutulums zusammen.

2. Mycelienhaufen, in der Mitte unentwirrbar, am Rande knorrige, fettglänzende, mit körnigem Protoplasma versehene, sehr verschieden breite Schläuche, an den Enden manchmal zweigabelig geteilt, an den Spitzen keulenförmige Anschwellungen (Fig. 3). Die Fäden knospen auch seitlich und schnüren die Seitenhyphen beinahe rechtwinklig ab.

3. Detritusmassen, Fetttröpfchen, vereinzelte gequollene Hornzellen und Epidermiszellen.

Es fehlen völlig fremde Pilzelemente: Das Scutulum stellt im Innern eine Reinkultur des Favuspilzes dar (UNNA, SABRAZÈS).

(Ueber Anordnung der Pilze im Scutulum, Entstehung derselben, Wirkung auf die Umgebung s. S. 75.)

Pilzelemente im herpetischen Vorstadium und auf erythematösen Flecken.

Durch Untersuchung in Antiforminlösung erhält man sehr instruktive Bilder. Man kann die Schuppen nachher noch nach Gram färben und konservieren. Die Pilzelemente unterscheiden sich nur durch ihre Spärlichkeit von den oben geschilderten Formen.

Pilzelemente im Haar.

Im Haar sind die Pilze schon mit Natronlauge deutlich nachweisbar, meist als aus rechteckigen Gliedern bestehende Mycelketten. Luftführende, längsverlaufende Kanäle, von zugrunde gegangenen Mycelien herrührend, durchziehen außerdem häufig den Schaft bis in die Nähe des Bulbus reichend (s. S. 76). Färbung wie unter Schuppen angegeben nach vorheriger gründlicher Entfettung der Haare durch Einlegen in Aether-Spirituslösung auf mehrere Stunden.

Pilzelemente in den Nägeln

behandelt man mit der Feile (Sabouraud) oder man macht dünne Rasiermesserschnitte, die man färbt. Lieblingssitz der Pilze ist zwischen Nagelbett und Nagellamina. Man bemerkt meist versporte Mycelien.

Reinkulturen.

Bei Favus kommt man fraglos mit der Kràlschen Methode am schnellsten zu Reinkulturen. Man kann aber auch auf gewöhnliche Weise Agarplatten gießen und Partikelchen auslegen, die man aus der Mitte eines Scutulums oder von der Wurzel eines pilzhaltigen Haares (Sabouraud) entnommen hat. Gelatineplatten sind nicht zu empfehlen, da Favus höhere Temperaturen zum Wachstum braucht. Man erhält bei der Kràlschen Methode schon nach 24 Stunden Keimung der Sporen und kann nach 48 Stunden bequem unter dem Präpariermikroskop abimpfen. Die junge Kultur wird auf $1^1/_2$ Proz. Zuckerpeptonagar (4:2:100) im Erlenmeyerschen Kolben (100 g Inhalt) in der Mitte auf der Oberfläche ausgelegt und die Kultur dann ohne Gummibedeckung in dem Brutofen belassen. Impfung in den Nährboden und Luftabschluß durch Kappe bewirkt Störungen in der Entwickelung der Kulturen, ferner muß für eine genügende Menge Nährboden gesorgt sein, man wird die Agarschicht $1^1/_2$ cm hoch wählen.

Die Beschreibung der Reinkulturen ist schwierig und umständlich und reicht nie aus, um eine Kultur so zu schildern, daß gegebenenfalls eine gezüchtete Kultur danach bestimmt werden könnte. Ich habe deshalb eine Anzahl von Photogrammen von einigen Reinkulturen hergestellt und glaube, daß dieselben die Beschreibung wesentlich vereinfachen. Ich werde nur die Punkte zu berücksichtigen brauchen, die aus der Abbildung nicht ersichtlich sind.

Achorion Schönleinii.

ergibt auf Milieu d'épreuve gelbliche wachsartige Kuchen mit radiären Falten und zentralen Erhebungen. In der Regel kein Luftmycel, jedoch kommt es bei alten Kulturen mitunter an verschiedenen Stellen zu kurzem Flaum (Taf. II, Fig. 6, 7, 8). Kulturen nach 3 Wochen 3—4 cm Durchmesser (Taf. II, Fig. 6, 7, 8). Auf Kartoffeln gebirgs-

artige, weiße, unregelmäßige, flaumlose Kulturen ohne Verfärbung des Nährbodens.

Gelatine wird verflüssigt, Flaum entsteht nie, Milch wird peptonisiert. Auf Blutserum schnelles, kräftiges scutulumähnliches Wachstum. Lebensdauer der Kulturen 6 Monate.

Mikroskopische Untersuchung der Reinkulturen und besondere Eigentümlichkeiten derselben.

Die Untersuchung der fertigen Reinkulturen unter dem Mikroskop stößt naturgemäß wegen der starken Verfilzung der Mycelfäden auf Schwierigkeiten. Bei starkem Zerzupfen mit Nadeln kann man zwar einzelne Details unterscheiden, aber über die Anordnung der fruktifizierenden Teile zum vegetativen Körper erhält man keinen Aufschluß. Bessere Resultate geben gefärbte Schnitte durch die, in Formalin usw. gehärteten, Agarkulturen. Den besten Aufschluß über Wachstum und Anordnung der Elemente erhält man bei der Zucht in mit Nährbouillon beschickten flachen Glasschalen oder durch direkte Beobachtung der auf Objektträgern aufbewahrten und in situ gezüchteten Hautschüppchen, Haaren usw. Auch im hängenden Tropfen kann man den Vegetationszyklus gut verfolgen.

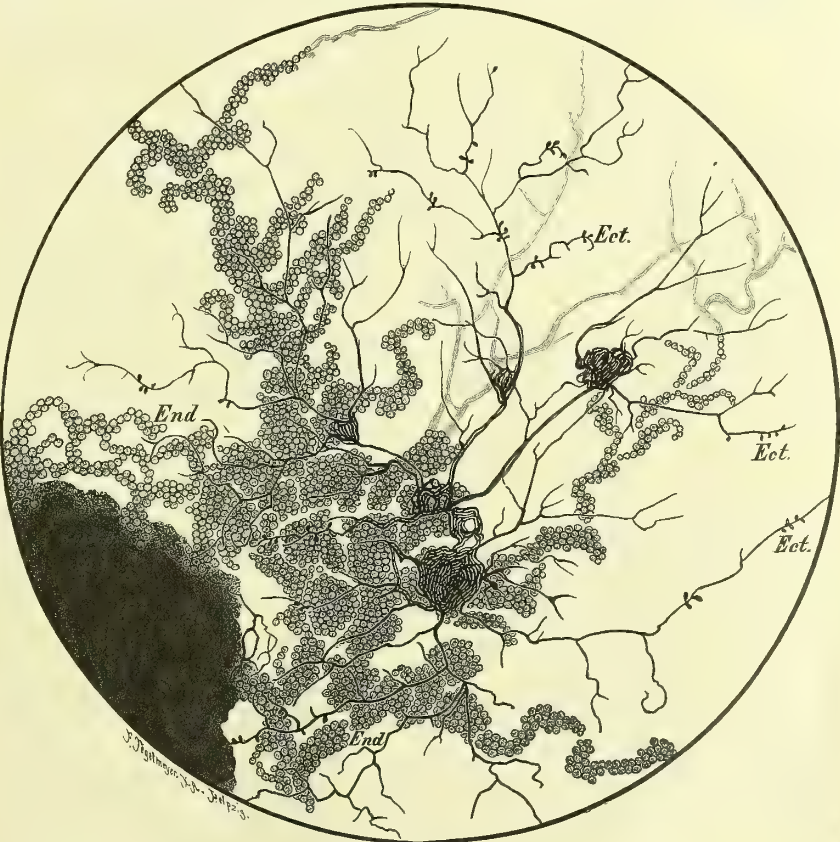


Fig. 38. Favusschüppchen in situ gezüchtet, unten links die Schuppe, *End*: Endoconidien oder Mycelversporung; *Ect*: Ektosporen am Luftmycel.

Nach Keimung der Sporen, die bei 35° C schon in 14 Stunden erfolgt, bildet sich um die Sporenhäufchen ein sternförmiger Mycelstern. Von diesem Mycel zweigt sich in den nächsten 24 Stunden ein ganz feines Luftmycel ab, das Ektosporen abschnürt (Taf. III, Fig. 12); während dieser Zeit kommt es auch zur Mycelversporung der auf und in dem Nährboden liegenden Mycelien (Fig. 37 und Taf. III, Fig. 13). Viele Mycelien zeigen

an den Enden tulpenartige Gebilde. Diese Bildungen sind charakteristisch für Achorion Schönleinii. Hiermit ist der Vegetationstyp normalerweise abgeschlossen. Alle Sporen, auch die Luftsporen, können keimen und den Vegetationszyklus wiederholen. Dadurch wachsen die Kulturen peripherwärts und gewinnen auch schnell an Dicke. Die moosförmigen Ausläufer sind aus Taf. II, Fig. 9 ersichtlich. Auf flüssigen Nährböden, Milch, und in Massenkulturen auf Agar, Gelatine, Kartoffeln kommt es außerdem noch zu verschiedenen anderen Formen: zu Chlamydosporen (besonders auf Kartoffeln), zu gelben Körperchen (Protoplasmaaustritten) s. Fig. 4 u. 5), kronleuchterartigen Mycelien, Spindelsporen, korkzieherartigen Bildungen*) am Mycel, plasmodienartigem Mycel und sekundärem Luftmycel auf alten Kulturen (duvet blanc). Auf Brotscheiben bemerkt man bei vielen Favuskulturen einen eigentümlichen Geruch nach Mäuseharn, den wir auch am Kopf der favuskranken Kinder häufig wahrnehmen. Ektosporen und Spindelkonidien finden sich nur am Luftmycel.

Physiologisches.

Favus bedarf höherer Temperaturen zu seiner günstigen Entwicklung. Das Optimum liegt bei 30° C. Er bedarf zu seiner Ernährung des Stickstoffes in reichlicher Menge und wächst auf reiner Kohlehydratnahrung nur kümmerlich. Sauerstoffzufuhr ist zum Wachstum nicht nötig, wohl aber zur Keimung; später sucht er die tiefen Schichten des Nährbodens mit Vorliebe auf. Hierin unterscheidet er sich von den Trichophytiepilzen (Verujsky[377]). Favus verträgt kurze Zeit 40° C, ist aber gegen höhere Grade empfindlich. 60° C tötet ihn in wenig Sekunden. Die gebräuchlichen Desinfektionsmittel in der gewöhnlichen Konzentration töten Favussporen in kurzer Zeit. Dagegen erreicht das Sublimat die Sporen im Scutulum selbst nach einer Stunde noch nicht (Tischoutkine[375]). Röntgenbestrahlung der Kulturen beeinträchtigt das Wachstum (Dauer 1 Stunde lang, Plaut) gar nicht. Direktes Sonnenlicht übt gleichfalls keinen hemmenden Einfluß aus, wenn die Wärmestrahlen ausgeschaltet werden.

Die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen bei der Therapie ist ganz allein auf Kosten des durch dieselben gesetzten Haarausfalls zu bringen. Favuspilze in den ausgefallenen Haaren der bestrahlten Kopfhaut geben tadellose Kulturen (Plaut).

Verzögernd auf die Keimung wirken Alkohol, ätherische Oele und Säuren. Schwefelige Säure in Dampfform tötet Favussporen in kurzer Zeit. Favussporen des Menschenfavuspilzes konservieren sich in den Scutulis meinen Beobachtungen nach viel kürzere Zeit als gewöhnlich angegeben wird. Schon nach 3—4 Monaten erlischt ihre Keimfähigkeit.

Impfung.

Graue Mäuse sind, meinen Untersuchungen nach, sehr empfänglich bei der Impfung. Sie bekommen auch schon Scutula am Kopf, wenn man sie Favuskulturen verzehren läßt (Unna). Tomascewski[409] fand dagegen bei seinen zahlreichen Tierversuchen, daß Achor. Schoenl. bei grauen und weißen Mäusen in der Regel negative Resultate bei der Impfung ergibt. Sabouraud empfiehlt die Schwanzwurzel als Impfstelle. Beim Menschen ist die innere Fläche des Oberschenkels zu empfehlen. Einspritzung von Sporen in die Venen von Kaninchen führt zu Pseudotuberkulose der Lunge, wo sich die Fäden fangen (Sabrazès[370] und Bukowski[327]). Bei Verwendung sehr schwacher Pilzemulsion blieben die Tiere am Leben, sonst gehen sie je nach der Stärke der Emulsion in 7—14 Tagen zugrunde. Im Zentrum der Knötchen finden sich die sternförmig actinomycesähnlich angeordneten Mycelien von Leukocytenwällen dicht umgeben. Die Knötchen sind teils sehr klein, teils größer, einige treten aus der Pleura-

*) Die von Matruchot & Dassonville[397] für Anlagen von Ascosporen gehalten werden.

oberfläche hervor. Genauere histologische Befunde gibt Bukowski. Einspritzung von Favussporen in die Bauchhöhle bewirkt Pseudotuberkulose des Peritoneums (Sabrazès). Einen diagnostischen Wert für Favus haben diese Injektionen nicht, da auch Trichophytiesporen die gleichen Veränderungen hervorrufen (Sabrazès). Auch sind sie von nicht konstant pathogener Wirkung. Empfänglich für Impfung mit Favus sind außer Mäusen noch Ratten, Meerschweinchen, Katzen, Hunde und Hühner.

Klinisches.

Favus der Kopfhaut.

Die Scutulumbildung findet meistens ihren Ausgangspunkt von der Mündung eines Haarfollikels. Nach einem sich meist der Beobachtung entziehenden, wenig auffälligen erythematösen Stadium entstehen hier zunächst rötere Stellen, dann kleine gelbliche Punkte. Darauf wachsen diese Punkte rasch in 10—14 Tagen zu linsengroßen Scutula heran. Dieselben sind besonders gut wahrnehmbar, wenn man die Haut mit Alkohol befeuchtet (Neisser[401]).

Histologie des Scutulum.

Nach Unna[409a] ist das Scutulum ein rein aus Hyphen und Sporen bestehender, in die Hornschicht eingelassener, nicht an den Haarfollikel gebundener Pilzkörper. Die Fäden wachsen senkrecht von allen Seiten aus der Hornschicht empor so, daß nur die unteren und seitlichen kräftig ernährten Partien kräftig wachsen, während die oben entspringenden Fäden infolge der mangelhaften Ernährung im Wachstum zurückbleiben. Dadurch soll das wallartige Wachstum des Scutulum zustande kommen. Mibelli spricht sich in ähnlichem Sinne aus. Wälsch[410] bezweifelt die Richtigkeit dieser Theorie und weist darauf hin, daß auch ein peripheres Wachstum des Scutulum besteht. Kaposi[396] glaubt, daß die Dellung mit der Befestigung der Hornschicht an der Cuticula des Haars zusammenhänge und dadurch nur die Partien gehoben werden könnten, die um das Haar herum gelagert sind. Hierfür spricht, daß die typische Form des Scutulum verschwindet, wenn die Hornschicht gesprengt ist, dagegen die Tatsache, daß Scutula auf haarfreier Haut (Augenlidern und Penis Beschnittener) beobachtet sind. Außerdem kann man bei manchen Favuskulturen ein ähnliches Wachstum der künstlichen Kulturen beobachten (z. B. beim Hundefavus).

Näheres über den histologischen Bau des Scutulums siehe Josephs[395] treffliche Schilderung in seinen Haarkrankheiten S. 292 und 293.

Die Haare werden erst sekundär und spät ergriffen. Sie sehen glanzlos aus, pflegen aber nicht so leicht wie bei Trichophytie abzubrechen, sondern fallen mit ihren Wurzelscheiden aus. Da der Favus mit Narbenbildung heilt, so ist der Verlust der Haare ein dauernder.

Die Hauptentwickelung der Pilze liegt am oberen Ende der inneren Wurzelscheide. Von hier aus erfolgt nach oben und unten Wachstum der Mycelien sowohl extrafollikulär als auch an der Oberfläche des Haars zwischen Cuticula und Rinde und auch in derselben, aber nicht so mächtig wie bei manchen Trichophytien. Charak-

teristisch für Favushaare sind häufige lufthaltige Kanäle, die parallel verlaufen, und Luftblasen im Verlauf des Haarschafts. Sie rühren davon her, daß die Mycelien und Sporen, welche diese Kanäle und Blasen gebildet hatten, als sie das Haar durchwuchsen, durch die Trockenheit abgestorben und verschwunden sind. Das Wachstum der Mycelien im Haar findet wurzelwärts und schaftwärts statt. Wäre nur ein nach unten gerichtetes Wachstum vorhanden, so könnte der Schaft bei frischen Infektionen an den die Haut überragenden Teilen keine Mycelien enthalten, was er tatsächlich oft tut. Der Bulbus bleibt frei von Pilzentwickelung (Unna-Wälsch). (Siehe Fig. 39.)

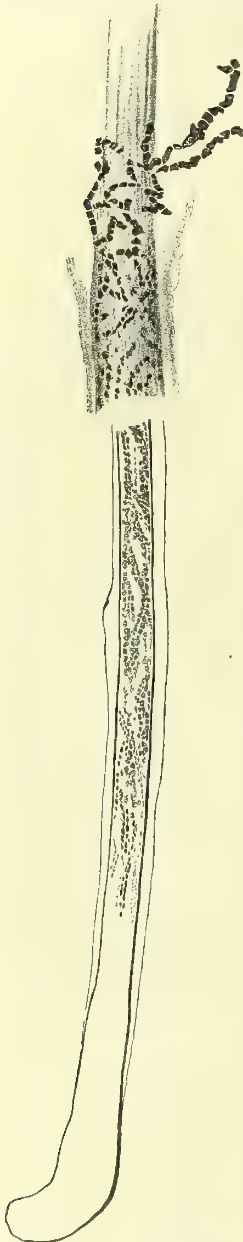


Fig. 39. Favushaar. Das obere Ende stark vergrößert.

Außer den typischen Scutula gibt es noch degenerierte, die keine bestimmte Form haben, auch keine Reinkulturen darstellen.

Zunächst bleiben die Scutula isoliert, später fließen einige derselben zusammen, lösen sich ab oder zerfallen in formlose bröcklige Pilzmassen, die der Kopfhaut nur lose aufsitzen. Nach und nach werden, wenn keine Behandlung eintritt, immer mehr Partien der Kopfhaut ergriffen und mit Ausnahme der seitlichen, die häufig intakt bleiben, die ganze Kopfhaut in Mitleidenschaft gezogen.

Komplikationen.

In diesem Stadium der Erkrankung stellen sich häufig Komplikationen ein, wie impetiginöses Ekzem, gewöhnliches Ekzem, Dermatitis mit Drüsenschwellungen und Phthiriasis (Bodin), von anderen Autoren wird das Vorkommen von Läusen bei Favus geleugnet, sie sollen den üblen Geruch der Favusborke scheuen. Meinen Beobachtungen nach kommen Läuse bei Favuskranken häufig vor.

Folgezustände und Verlauf.

Wo die Scutula der Haut eingelagert sind, da befinden sich auch entsprechende konkave feuchtglänzende Vertiefungen, wie ersichtlich, wenn man ein Scutulum entfernt. Diese Einbuchtungen geben bei langem Bestand des Favus den Ausgangspunkt für atrophische Prozesse in der Haut und Narbenbildung, mit dem die Favuskrankheit ihren Abschluß erreicht. Bis diese Narbenbildung aber überall eintritt, pflegen Jahrzehnte zu vergehen, da die Krankheit nur ganz allmählich und schubweise sich ausbreitet (Jarisch[394]). Die Narbenbildung bei geheiltem Kopffavus ist charakteristisch Fig. 40 und erlaubt dem Kenner noch nach Jahrzehnten eine im Kindesalter stattgehabte Favuserkrankung zu erkennen.

Außer dieser typischen favösen Erkrankung der Kopfhaut kommen nach Dubreuilh[887] noch drei verschiedene Formen vor: ein pityriasisches Stadium ähnlich der Psoriasis, eine Form, die mit Impetigo contagiosa Aehnlichkeit hat und eine an Alopecia erinnernde Erkrankung. Ich selbst habe einmal einen

Kerion beobachtet, der durch Achorion Schönleinii verursacht war. Vielleicht handelte es sich hier um einen favusähnlichen Pilz, vielleicht um Achorion gypseum (s. u.).

Die subjektiven Symptome sind gering, trotz ausgedehnter Affektionen sind die Klagen der Patienten meist auf die begleitenden Komplikationen beschränkt. Ueber Juckgefühl wird aber häufig geklagt. Der Geruch, der von Favuskranken ausgeht, ist außerordentlich charakteristisch und erinnert am meisten an den der weißen Mäuse.

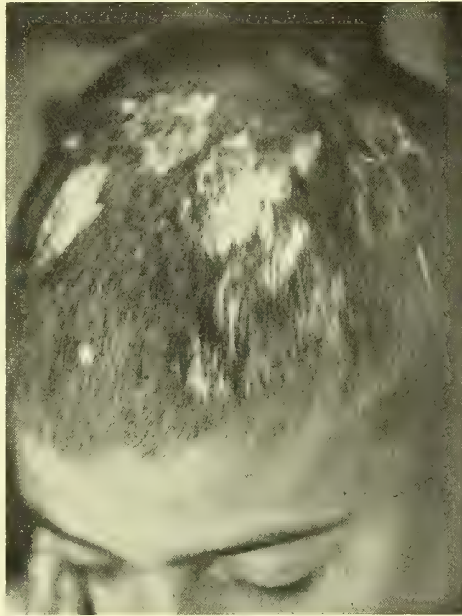


Fig. 40. Narbenzüge bei geheiltem Kopffavus.

Favus des übrigen Körpers. Allgemeiner Favus. Nägelfavus.

Der Favus der wenig behaarten Haut kommt nach Bodin[325] in 8 Proz. aller Faven zur Beobachtung, naturgemäß recht häufig in Verbindung mit Kopffavus, von dem er ausgehen kann. Indessen sind auch Entwickelung von Scutulis auf wenig behaarter Haut ohne vorhergehenden Kopffavus mehrfach beschrieben. In diesen Fällen handelt es sich meist um Mäusefavus (s. Taf. II, Fig. 10 und 11). Die Affektion beginnt mit einem Herpes, in dessen Mitte dann die Scutulumbildung erfolgt. Nach Bukowski verhindert die Serumbildung die Weiterentwickelung des Pilzes, während dort, wo die Reaktion nicht eintritt, Pilzweiterentwickelung und Scutulumbildung erfolgt. Diese Theorie bedarf aber noch des Beweises, da sie mit den histologischen Befunden Mibellis nicht in Einklang zu bringen ist (Jarisch).

Der Favus der unbehaarten Haut kann auch zu universellem Favus (Fabry[390]) führen; solche Fälle sind aber außerordentlich selten, da gerade der Körperfavus durchaus nicht hartnäckig zu sein, sondern schon nach Anwendung einfacher Reinlichkeitsmaßregeln zu verschwinden pflegt. Einen Fall von allgemeinem Favus hat Nobl beschrieben, bei dem die Favusmassen wie Schwämme an Baumrinden die ganze Körperoberfläche überzogen (Jarisch, S. 588). In dem oben erwähnten Kaposischen Fall, bei dessen Sektion Intestinalfavus gefunden wurde, handelte es sich auch um Allgemeininfektion der Körperoberfläche. Neuerdings berichtete Eugenio Silpari[407a] über drei Fälle von allgemeinem Favus; bei einem Patienten war auch Nagelfavus vorhanden.

Favus der Nägel sowohl an den Nägeln der Hand, wie denen der Füße ist häufiger, als Trychophytie derselben. Er wird meist durch Autoinfektion erworben, indes sind auch Fälle bekannt, in denen nur die Nägel erkrankt waren (Purser[403], Ripping[404], Collas[386]).

Die Infektion erfolgt vom freien Nagelrande aus, und die Pilze

wuchern in dem von der Nagelplatte geschützten Nagelbett. Durch dieses Wachstum wird der Nagel abgehoben und die Nagelplatte, die sonst nur wenig von den Pilzen direkt zu leiden hat, in ihrer Ernährung gestört. Es kommt zu bröcklichen Massen an den Nagelwinkeln und unter den Nagelplatten. Die Scutula scheinen manchmal durch den Nagel, wenn er nicht getrübt ist, als gelbliche Pünktchen durch.

Die Affektion verläuft ohne stärkere Beschwerden überaus chronisch und ist schwer therapeutisch zu beeinflussen.

Die Prognose ist bei Kopffavus nicht günstig. Nur strenge Durchführung einer rationellen Therapie bringt Heilung, sonst zieht sich die Affektion über Jahrzehnte hinaus. Endlich heilt sie durch Narbenbildung von selbst. Stets erfolgt bei lange bestehendem Favus Haarverlust auf den ergriffen gewesenen Partien. Bei Körperfavus dagegen ist die Prognose überaus günstig, da selbst ohne therapeutische Maßnahmen in nicht langer Zeit Spontanheilung einzutreten pflegt. (Ausnahmen s. S. 77.)

Favus der Nägel stellt eine sehr langwierige Affektion dar, die trotz sorgfältiger Therapie oft nicht zur Heilung zu bringen ist.

Wenn man die Scutulumbildung als Charakteristikum für Favus gelten lassen will, was meiner Ansicht nach nicht zulässig ist, so bietet die Diagnose in ausgeprägten Fällen keine Schwierigkeiten. Beim schuppenden Stadium und beim herpetischen Vorstadium aber sind Verwechslungen mit Herpes tonsurans, Psoriasis, Impetigo, Lupus erythematosus usw. möglich. Das Mikroskop muß dann bei der Diagnose zu Rate gezogen werden. Sehr schwierig kann die Differentialdiagnose zwischen Favus und Trichophytie werden und ist, wie wir schon erwähnt haben, in gewissen Fällen überhaupt nicht möglich. Man wird der Kultur und der Tierimpfung zur Feststellung der Varietät nicht entbehren können. Man wird, wenn es sich um das Vorstadium des Favus handelt, meist Kulturen erhalten, welche nur bei höherer Temperatur gut gedeihen und sich auch nur dann üppig entwickeln, wenn ihnen viel Stickstoff geboten wird. Kulturen, die auch bei niederer Temperatur auf stickstoffarmem Nährboden gedeihen, müssen der Tierfavus- oder Trichophytiegruppe zugezählt werden. Endlich wird der positive Impferfolg an der Maus mit Scutulumbildung für Favus oder einen favusähnlichen Pilz sprechen (s. aber Tomaschewski[409]).

Zur Unterscheidung von Favus- und Trichophytonhaaren hat man die Chloroformprobe empfohlen (Dyce Duckworth[388] und Behrend[383]). Bei Behandlung der Haare mit Chloroform sollen die Trichophytonhaare wegen der starken Zerklüftung ihrer Corticalis weiß werden, während die Favushaare, die nicht so zerklüftet sind, unverändert bleiben. Die Methode ist aber durchaus nicht sicher, da auch bei Favus starke Zerklüftungen vorkommen. Nagelfavus kann auch große diagnostische Schwierigkeiten bieten, wenn keine andere favöse Erkrankung am Körper nachzuweisen ist, auch mit Exzem, Lichen und Psoriasis der Nägel können Verwechslungen vorkommen. Mikroskop und Kultur sind bei der Diagnose der Nägelerkrankungen unentbehrlich.

2. Achorion Quinckeanum.

Klinisch unterscheidet sich der Mäusefavus des Menschen vom echten Menschenfavus in vieler Beziehung. Er erstreckt sich meist

nur auf die unbehaarte Haut. Jedoch habe ich einen Fall beobachtet, in dem bei einem vernachlässigten Knaben es zu Riesenscutulabildung auf dem Kopfe gekommen ist. Im Gegensatz zum Favus auf der Maus waren hier die Haare vom Pilz befallen und unterschieden sich nicht von gewöhnlichen Favushaaren.

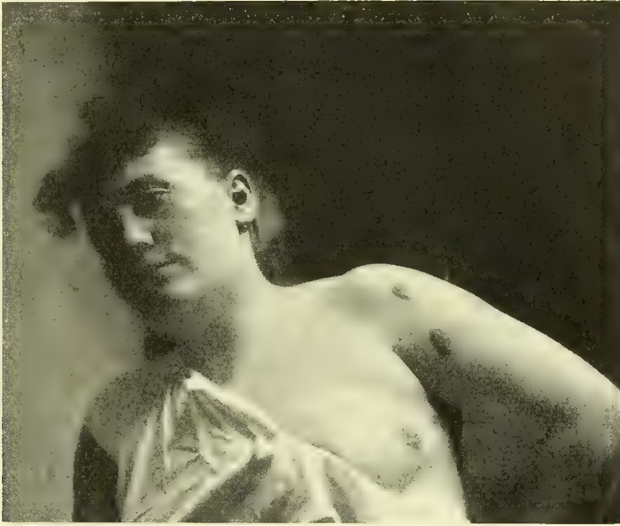


Fig. 41. Körperfavus von Mäusen angesteckt.

Auf der glatten Haut kommt es ungemein schnell an verschiedenen Stellen des Körpers zu vereinzelt stehenden Eruptionen (Fig. 41). Tiefrote Flecken oder Kreise schießen auf, gleichzeitig und schnell erfolgt reichliche Scutulumbildung von grellgelber Farbe im Gegensatz zum Favusscutulum der Maus, das eine graugelbe Farbe besitzt. Es bleibt gewöhnlich bei dieser einen Eruption. Weitere Ausbreitungen von den Scutulis finden zwar noch statt, aber bald kommt die Affektion zum Stillstand und weicht leicht der angewandten Therapie, wahrscheinlich weil Immunität der ganzen Hautoberfläche eingetreten ist. Auch der eine von mir beobachtete Kopffavus kam rasch zur Heilung, viel rascher als der durch den Schönleinschen Pilz erzeugte.

Der Mäusefavus hat eine Inkubation von genau 5 Tagen. Dann tritt (nach der Impfung) Rötung und Schuppung der geimpften Partien ein. Schon am 7. Tage kann Scutulumbildung erfolgen. Manche Impfungen verlaufen rudimentär. Die Kulturen des Favuspilzes der Maus zeichnen sich einmal durch ungemein schnelles Wachstum aus, durch Luftbedürfnis und dadurch, daß sie bei Zimmertemperatur ebenso schnell wachsen, wie bei Bruttemperatur. Er ist der am leichtesten zu kultivierende Dermatophyt. Die Kulturen sind flaumig, weiß, in der Mitte mit Erhebungen und Falten versehen (Taf. II, Fig. 10 und 11). Häufig nehmen einige Kulturen nach einiger Zeit ohne erkennbare Ursache einen leicht rosafarbigen Schimmer an.

Der Favus der Maus ist unter den Mäusen in Hamburg sehr

häufig und dementsprechend beobachtete ich auch beinahe alle Jahre eine oder zwei Uebertragungen auf den Menschen.

Untersucht man die Kulturen des Mäusefavuspilzes mikroskopisch, so bemerkt man große Unterschiede vom Favuspilz des Menschen. Auch der Entwickelungstyp ist ein ganz anderer.

Es fehlen die Mycelversporungen, die kronleuchterartigen Verzweigungen, die Endkelche. Es sind vorhanden Ektosporen und Spindelsporen in großer Menge vom 7. Tage an. Das Mycel ist sehr dünn im Vergleich zu Achorion Schönleinii und hat einen geraden Verlauf mit spitzwinkeligen Verzweigungen. Das Haar der Maus wird nie befallen.

Das ganze Bild ist dem Microsporonmycel sehr ähnlich, und es besteht nicht die geringste Veranlassung, den Pilz nach seinen morphologischen und physiologischen Eigenschaften (er bedarf nicht mehr Stickstoff als die Trichopytonpilze) in die Nähe von Achorion Schönleinii zu setzen. Er gehört im System zwischen die Mikrosporiepilze und Trychophytiepilze und hat nur das eine mit dem Achorion Schönleinii gemeinsam auf der Haut des Menschen und der Versuchstiere echte Scutula zu bilden.

3. Oospora canina Sabrazès und 4. Achorion violaceum Bloch.

Der Hund ist gegen Einimpfung von Achorion Schönleinii beinahe nicht empfänglich (Sabrazès, Kràl), erkrankt aber ähnlich wie die Katze und die Maus spontan an den schwach behaarten Teilen seines Körpers. Morphologisch unterscheidet sich der Pilz, der den Hundefavus erzeugt, vom Achorion Quinckeanum durch das Fehlen der kolbigen Anschwellungen in Läsion und Kultur. Ebenso fehlen die tulpenartigen Endungen und die moosartigen Ausläufer in der Kultur. Die einzige Vermehrungsart ist die Oosporaform, d. h. der Mycelzerfall in große lichtbrechende Konidien, die häufig durch eine Scheidewand in 2 Abteilungen geteilt werden.

Sobald die Reinkulturen, die wachsartige, gelbliche, nußförmige Kuchen bilden, 2—3 Wochen alt sind, entsteht regelmäßig ein dunkelkirschrotes Pigment. Der Pilz ist leicht auf Hund und Maus zu übertragen. Die Uebertragung auf den Menschen ist schwieriger, gelingt aber leichter, wenn der Pilz erst die Haut der Maus passiert hat. Bei Kaninchen war die Einimpfung in die vordere Augenkammer von einer tödlichen Favusvisceralinfektion gefolgt.

Zwischen dem Hundefavus und dem Mäusefavus scheint der kürzlich von Bloch[384] beschriebene, Achorion violaceum genannte Favuspilz zu stehen.

Er bildet sämtliche Fruktifikationsorgane, wie alle Favuspilze, wächst langsam und erzeugt ein sehr intensives violettes Pigment, an einzelnen Stellen Flaum und einen reifähnlichen Belag. Klinisch ruft er trichophytische Ringe, Kerionbildungen und Scutula hervor. Er ist auf Menschen, Mäuse, Ratten und Meerschweinchen übertragbar und stammt ursprünglich von Mäusen, an denen sich einige Menschen angesteckt hatten.

Einen ähnlichen Pilz habe ich 1910 aus Kopffavus von russischen Auswanderern gezüchtet und in der Hygieneausstellung in Dresden 1911 ausgestellt. Auf Milieu d'épreuve bildet er Figuren, die mit violett-weißen Stiefmütterchen die größte Aehnlichkeit hatten.

5. Achorion gallinae Schütz.

Der weiße Kamm der Hühner ist schon sehr lange in der Veterinärmedizin bekannt, wurde aber erst durch Müller, Gerlach und Leisering als Mykose erkannt. Rivolta 1873 und Megnin[357] 1881 haben Krankheit und Pilz genau beschrieben. Im Jahre 1884 züchtete Schütz den Pilz das erste Mal nach der Kochschen Methode, 1890 stellte Megnin[398] Duclauxsche Kulturen dieses Pilzes in der Société de Biologie vor und Sabrazès machte mit diesen und Neumanschen Kulturen, die identisch waren, Impfungsversuche an Menschen und Tieren. Megnin nannte den Pilz Epidermophyton gallinae, wegen seiner Aehnlichkeit mit Trichophytiekulturen und Sabouraud identifizierte diesen Pilz eine Zeitlang mit seinem Trichophyton aviaire à culture rose. 1897/99 behaupteten auch Matruchot & Dassonville[397], daß es sich um einen Trichophytonpilz handeln müsse und benannten ihn Lophophyton gallinae (λόφος Kamm). Endlich bearbeitete Sabouraud[406] noch einmal diese Krankheit im Jahre 1909 in Gemeinschaft mit Suis & Suffran[406]. Da ihnen die Erzeugung echter Scutula auf Versuchstieren gelang, sie auch in den Krankheitsprodukten der Hühnerkämme Scutulabildungen fanden, so bezeichnen sie jetzt den Pilz und die Krankheit als Favus und benennen ihn Achorion gallinae.

Es erkranken bei den Hühnern besonders Kamm und Kehllappen zuerst mit einem mehligen Anflug. Später entstehen Krusten und Schorfe. Scutula von gelber Farbe habe ich auf Hühnern nie gesehen. Sabourauds histologische Befunde und die Abbildungen, die er von ihnen gibt, beweisen aber, daß es sich um echte Scutulabildungen handelt. Die Affektion geht auch auf den übrigen Körper des Geflügels über und erzeugt dort richtige Herpesringe. An solchen Stellen fallen die Federn aus. Diese sind am Schaft von außen mit Massen von Mycelien umwachsen, die zum Teil an den Federn hängen bleiben, wenn man sie herauszieht. Ins Innere der Federn scheinen sie nicht einzudringen. Morphologisch hat der Pilz die größte Aehnlichkeit mit Achorion Quinckeanum. Auch die Kultur und seine Physiologie gleicht in vielen Stücken diesem Pilz. Die Kulturen wachsen auch bei niederen Temperaturen sehr gut, z. B. auf Gelatine. Es entstehen zunächst kleine weiße Kuchen mit kurzem Flaum, häufig mit gedellter und geknöpfter Mitte und radiären Streifungen, auch unregelmäßigen Erhebungen. Im Brutofen entsteht regelmäßig ein violettrosa Pigment, mehr oder weniger intensiv. Da auch der Mäusefavus sehr häufig ein rosa Pigment bildet, so ist es schwer, diese Pilze auseinander zu halten. Achorion gallinae ist leicht übertragbar auf Mäuse, wo er echte Scutula erzeugt, ferner auf das Kaninchen und das Huhn, auch Uebertragungen auf den Menschen (künstliche und natürliche) sind beobachtet (Sabouraud, Sabrazès usw.). Ich habe nie Uebertragungen auf den Menschen gesehen trotz großer Epidemien, die ich unter den Hühnern verfolgte. Pferd, Rind, Ratte und Hund sollen sich refraktär verhalten.

6. Achorion gypseum Bodin.

In der Literatur existieren 7 Fälle, in denen dieser Pilz beim Menschen beobachtet wurde, 2 bei Tieren. (Sabrazès & Brengues, Sabouraud (Hund), Mewborn[399], Bodin[385], Suis (Pferd), Lefèvre

zitiert bei Sabouraud Teignes p. 573 ff.). Die klinische Affektion gleicht entweder einem Kerion oder einem erythematösen Fleck. Manchmal, aber nicht immer, wird das Haar befallen. In demselben findet man die Pilze in Form von Rosenkränzen angeordnet, wie bei Trichophyton endothrix. Bei der Impfung auf Versuchstiere (Maus, Meerschweinchen) entstehen mitunter, aber nicht regelmäßig, kleine Miniaturscutula in der Größe eines Stecknadelkopfes. Diese Scutula sind im histologischen Bau nicht von den typischen Scutula des menschlichen Favus zu unterscheiden.

Die Kulturen gleichen durchaus den Trichophytiekulturen, und zwar den Trichophyton-gypseum-Kulturen (s. unten). Die Morphologie ist der der Microsporonpilze tierischen Ursprungs gleich.

Favus bei Tieren.

Favus bei Tieren ist nicht häufig, nur unter den Mäusen beobachtet man ausgedehnte Epidemien, z. B. hier in Hamburg. Von übrigen Tieren erkranken Hühner, Katzen, Hunde, sehr selten Pferde und Esel an Favus. Nach Hellers [393] Zusammenstellung auch Rinder, Kaninchen und Ratten.

Die Scutulumbildung beim Tier unterscheidet sich nicht oder nur wenig von der beim Menschen. Die Farbe ist bei Tieren oft nicht gelb, sondern weißlich (Katzen, Hunde), grau oder rotgrau, auch kommen bei Mäusen Riesenscutula von grauer Farbe und mörtelartiger Beschaffenheit vor, wie sie kaum bei Menschen beobachtet werden. Der ganze Kopf kann bei Mäusen von zusammengeflossenen Scutulis eingehüllt und dadurch verdickt erscheinen. Man findet Scutula besonders an der Nase, den Ohren, der Stirn, am Bauche, an der Außenseite der Hinterschenkel und bei Katzen in der Umgebung der Krallen (Friedberger & Fröhner). Auch die Hufe der Tiere (Esel) werden befallen (Ercolani [389]). Der Geruch favuskranker Tiere ist sehr unangenehm und erinnert an schlechten Käse. Der Hühnerfavus unterscheidet sich klinisch von den Faven anderer Tiere.

Der Verlauf des Favus bei Tieren ist nicht so langwierig wie beim Menschen, Heilung tritt manchmal spontan ein, besonders schnell aber, wenn man die Borken und Scutula regelmäßig entfernt. So pflegen Mäuse, die enorme Affektionen des Kopfes aufweisen, durch einmalige gründliche Entfernung aller kranken, meist zusammenhängenden Massen, geheilt zu werden. Bei Hühnern und kleinen Vögeln führt das zu gründliche Säubern von Krankheitsprodukten häufig zu Sepsis.

Trichophytiepilzgruppe.

Definition und geographische Verbreitung.

Die Trichophytie ist eine durch Fadenpilze hervorgerufene, ansteckende, epidemisch und endemisch auftretende Erkrankung, die sämtliche Hautgebilde bei Mensch und Tier befallen kann. Sie wird durch Ansteckung von Mensch zu Mensch oder vom Tier auf den Menschen oder seltener vom Menschen auf das Tier übertragen, aber auch durch tote Gegenstände wie Haarbürsten, Kämme, Handtücher, Streu, Stallboden, Futtermittel, an denen das Contagium hängt, das durch die Sporen der Pilzgruppe repräsentiert wird.

Die Trichophytie tritt in sehr verschiedenen klinischen Formen auf. Man hat zu unterscheiden zwischen

- Trichophytien der behaarten Haut, Kopf- und Barttrichophytien, und
- Trichophytien des übrigen Körpers, Herpes tonsurans circumscriptus und disseminatus, Eczema marginatum und Nägeltrichophytie, außerdem noch besondere Formen.

Die geographische Verbreitung dieser Krankheitstypen ist eine ganz eigentümliche und viel auffallendere als beim Favus. Während in Deutschland die Trichophytie auf dem Lande zu den seltenen

Krankheiten gehört und auch in den größeren Städten nur dann häufiger wird, wenn kleinere Barbierstuben-, Schul- oder Pensionsepidemien auftreten*), bildet sie in London und Paris Endemien von bedeutender Ausdehnung. Besonders die eine Form, die Mikrosporie, ist unter den Schulkindern in Paris und London so verbreitet, daß man sich vor Einführung der Röntgenbehandlung gezwungen gesehen hat, besondere Schulen für die damit behafteten einzurichten, die nunmehr unnötig geworden und deshalb eingegangen sind. Die sanitären Zustände der ärmeren Bevölkerung dieser Riesenstädte hierfür allein verantwortlich zu machen, ist nicht angängig, da man in anderen Großstädten Europas, wie Berlin, Wien, Leipzig, Breslau, Rom, Neapel, Mailand, diese Form bis vor kurzem überhaupt nicht kannte und erst in neuerer Zeit, wohl weil man mehr darauf achtet, einige Fälle beschrieb, von denen sich bei den meisten eine Einschleppung von außen nachweisen ließ.

Da nun wieder andere Formen der Trichophytien, wie Herpes tonsurans disseminatus und Sycosis parasitaria in diesen Städten relativ häufig vorkommen, so läßt sich der Gedanke gar nicht unterdrücken, daß die Ursache der verschiedenen Krankheitstypen keine einheitliche sein kann und die verschiedenen Erreger in den Ländern Europas eine verschiedene Verteilung gefunden haben müssen. In der Tat haben die Arbeiten von Furtmann & Neebe[429], Unna[454], Sabouraud[451], Bodin[416 18], Morris[443], Rosenbach[450], Krösing[438] etc. ergeben, daß die verschiedenen Trichophytietypen durch eine Anzahl verschiedener Varietäten hervorgerufen werden, die zwar unter sich große Verwandtschaft zeigen, aber eine viel größere Selbständigkeit und Konstanz erlangt haben als die Varietäten, die wir bei der Favuspilzgruppe kennen gelernt haben.

Ob es sich um echte Arten oder Varietäten handelt, ob die Eigentümlichkeit des klinischen Bildes stets an eine bestimmte Varietät gebunden ist, oder ob eine Varietät verschiedene klinische Bilder erzeugen, ob endlich die eine Varietät aus der anderen hervorgehen könne und in noch vielen anderen Punkten weichen die Ansichten der Autoren, trotz zahlreicher und eingehender Studien, noch weit voneinander ab.

Um sich als Fachmann ein objektives Urteil in diesen mitunter recht komplizierten Fragen zu bilden, ist das eingehende Studium der Originalarbeiten notwendig, für den Zweck des Orientierens genügt es, den Inhalt der maßgebenden Arbeiten kurz anzugeben.

Uebersicht der wichtigeren Arbeiten über Trichophytie mit besonderer Berücksichtigung der Artenfrage.

Da wir in der geschichtlichen Einleitung die älteren Arbeiten, so weit notwendig, berücksichtigt haben, so beginnen wir unsere Uebersicht mit den grundlegenden Studien von Duclaux[425] 1886 und Verujski[455], die besonders bei den deutschen Forschern zu wenig Berücksichtigung gefunden haben. Duclaux stellte fest, daß der Parasit bei Favus und Trichophytie in der Läsion nur in der Form von Mycelien und Mycelsporen zu finden sei, während er auf künstlichem Nährboden höhere Fruktifikationen erzeuge, die seine Bestimmung im System ermöglichen. Er beschrieb Chlamydosporen, Ektosporen in der Form von Botrytis und die spiraligen Aufwickelungen, die die erste Anlage eines Peritheciums darstellen sollen. Verujski 1887 studierte die Entwickelung von

*) So in Breslau 1861 (Köbner), in Leipzig 1886 (Lesser), in Mannheim 1898 (Stern), in Wien 1900 (Pollitzer).

Favus und Trichophyton in der feuchten Kammer und stellte die wichtigsten Ernährungsunterschiede zwischen diesen beiden Pilzen fest, Roberts 1889 bestätigte und vervollständigte die Forschungen Verujskis. Zu etwas anderen Resultaten kam betreffs der Fruktifikationsorgane v. Sehlen[453] (1889). Marianelli[441] 1891 fand die klinisch verschiedenen Trichophytieformen durch einen Pilz verursacht. Ins selbe Jahr fällt die auf Unnas Anregung entstandene bekannte Arbeit von Furthmann & Neebe (1891), die den Anstoß zur Aufrollung der Frage von der Mehrheit oder Einheit der Trichophytieerreger gab. In 20 von Unna hergestellten Reinkulturen fanden diese Forscher vier wohlcharakterisierte Arten. Sie unterschieden zwischen Trichophyton oidiophoron, eretmophoron, atractophoron und pterygoides. Trichophyton oidiophoron ist der Beschreibung nach ein favusähnlicher Pilz, Trichophyton eretmophoron ein Mikrosporiepilz, Trichophyton atractophoron und pterygoides sind wohl echte Trichophytonvarietäten.

Die berühmten Sabouraudschen Arbeiten über die Trichophytiepilze erstrecken sich hauptsächlich auf die Jahre 1892—1899. Sabouraud trennte die eine klinische Form der Kopftrichophytie, die Mikrosporie, von den anderen Trichophytien vollständig ab und suchte zu beweisen, daß sie durch eine Pilzart hervorgerufen würde, die völlig von den anderen Trichophytien verschieden sei und nur das eine mit diesen gemeinsam habe, das Haar zu befallen. Diese Behauptung wurde zunächst ohne Kenntnis der Grubyschen Studien aufgestellt. In einer späteren Veröffentlichung zog Sabouraud die Grubysche Arbeit wieder ans Licht und räumte diesem alten Pilzforscher das Prioritätsrecht der Entdeckung ein. Die Mikrosporie nannte er dem Entdecker zu Ehren Teigne tondante spéciale de Gruby. Vuillemin[456] (1900) sucht in seiner sehr lesenswerten Schrift „Qu'est-ce que le Microsporon Audouini-Gruby?“ zu beweisen, daß Sabouraud-Bodin nicht recht hätten, wenn sie das Grubysche Microsporon mit dem von ihnen beschriebenen identifizierten. Das Grubysche Microsporon sei mit dem Malassezschen identisch. Auf diese ziemlich komplizierte Frage kann hier nicht näher eingegangen werden, da sie von speziell botanischem Interesse. Außer dieser durch einen kleinsporigen Pilz erzeugten Affektion lehrte Sabouraud noch zwischen zwei anderen Kopftrichophytietypen unterscheiden, welche großsporige Pilze in den Läsionen erkennen lassen. Die eine Form, welche durch einen Pilz verursacht wird, der im Haar ein leicht zerfallendes Mycel bildet und dessen Kulturen sich durch zentrale Erhöhung auszeichnen, nannte er La tondante peladoide bénigne, die andere, bei der der Pilz als resistentes Mycel das Haar durchzieht und in der Kultur eine kraterförmige Vertiefung im Zentrum aufweist, Trichophyton à grosse spore. Beide Formen machen klinisch sehr ähnliche Affektionen auf den Köpfen der Schulkinder, im Gegensatz zur Mikrosporie zeigen die zahlreichen Kopfherde schuppenlose Haut mit scheidenlosen Haarstümpfen und schwarzen Punkten, welche durch unter dem Hautniveau abgebrochene Haare veranlaßt werden.

Während es bei der Mikrosporie Varietäten gibt, die bei Tieren ähnliche Affektionen wie die bei Menschen beobachteten erzeugen (Bodin), nahm Sabouraud für die Endothrixarten an, daß sie nur den Menschen befallen und auch nur durch Ansteckung von Mensch zu Mensch verbreitet werden.

Als dritte Gruppe stellt Sabouraud mit Bodin die Trichophytien tierischen Ursprungs hin, die also durch Pilze erzeugt werden, die für gewöhnlich auf Tieren parasitieren und nur gelegentlich auf den Menschen übertragen werden, dann aber auch von Mensch zu Mensch durch Ansteckung weiter verbreitet werden können. Hierher gehören die Barttrichophytien, Kerion. Diese Formen werden nach Sabouraud durch eine große Anzahl sehr verschiedener Pilze hervorgerufen, die zwar nahe verwandt sind, aber äußerst verschiedene Kulturen liefern.

In den späteren Arbeiten (bis 1900) behandelte Sabouraud die Stellung der Pilze im System, erwähnt favusähnliche Pilze, die Trichophytie verursachen können, führt zu den oben erwähnten Trichophytien noch, durch Fox & Blaxalls (1896) und Bodins Arbeiten überzeugt, Endoektothrixpilze tierischen Ursprungs ein und gibt viele Details über den Polymorphismus der Kulturen, über die Technik und die Tierimpfungen. Hervorzuheben ist hier die Einführung eines bestimmten Nährbodens, des milieu d'épreuve. Auf diesem Substrat sollen die Pilze der „Teignes“, wenn die Zusammensetzung nur aufs bestimmteste eingehalten wird, stets die nämlichen Kulturen liefern, ohne durch Polymorphismus beeinflußt zu werden. Zusammensetzung s. S. 54 u. 55.

Die Nachprüfung der Sabouraudschen Behauptungen durch zahlreiche

Forscher hat in der Hauptsache eine Bestätigung derselben ergeben, nur in einzelnen Punkten bedurften sie der Revision.

Vor allem waren es wieder KRÀL[437] (1894) und WÄLSCH[457] (1896), die auf den großen Polymorphismus der Trichophytiepilze hinweisen und einen bestimmten Zusammenhang zwischen klinischem Bild und Form der Kultur in Abrede stellten. Auch MARIANELLI (1893), DUCREY & REALE[426] (1896) und ROBERTS[449] (1894 und 1895) leugnen solche Beziehungen, die ersteren erkennen auch einen durchgreifenden Unterschied zwischen kleinsporigen und großsporigen Pilzen überhaupt nicht an. Von neueren Arbeiten wäre hier die Mitteilung von POLLITZER[448] aus dem Jahre 1900 hervorzuheben. Dieser Autor beobachtete in Wien eine aus einem Seebad in der Nähe von Fiume eingeschleppte Kopftrichophytie*) unter 11 Waisenkindern. Er fand nicht nur die verschiedensten klinischen Formen, Kopf- und Körpertrichophytie, Kerion und oberflächliche Erkrankungen, sondern auch großsporige und kleinsporige Pilze am selben Individuum und sogar in derselben Läsion. Wahrscheinlich hat es sich hier um Pilze der Gypseumgruppe gehandelt, bei der in der Tat kleine und große Sporen in den Krankheitsprodukten gefunden werden.

Dagegen brachten die Untersuchungen BODINS, ADAMSONS[412], MORRIS', FOX & BLAXALLS (1896) die Bestätigung, daß eine kleinsporige Varietät existiere.

ADAMSON, MORRIS und GIVEN[430] (1899) fanden aber auch häufig entzündliche Formen durch dieselbe verursacht, entgegen der Ansicht SABOURAUDS. BODIN entdeckte dem Microsp. Audouini ähnliche Parasiten beim Fohlen und beim Hund, FOX & BLAXALL[422] und er, daß die Ektothrixpilze auch im Haar wuchern können, während die Endothrixpilze nie in den Follikel dringen. Das Microsp. equi fand BODIN sehr polymorph. Es bildete Kulturen nach dem Typ. Acladium, Endoconidium und Oospora. Die Oospora erwies sich später als eine Verunreinigung der Kultur durch eine Streptothrixart, die auf der tierischen Haut schmarotzt. Sowohl dieses Microsporon als auch das des Hundes sind auf Menschen übertragbar und erzeugen dort Typen, die von dem Microsp. Audouini etwas verschieden sind.

Weitere Bestätigungen der SABOURAUDschen Lehre brachten die Arbeiten von ROSENBACH (1894), KRÖSING (1896), COURMONT[424] (1896), COLLAVITTI[423] (1896), MIBELLI[442] (1897), PELAGATTI[445] (1899), DUBREUILH[427] (1899), HALLOPEAU & LEREDDE[433] (1900), BUNCH[420] (1901) unter vielen anderen. Besonders bemerkenswert sind die Arbeiten von MIBELLI, der erst das Microsporon in Parma absolut nicht finden, dann aber bei einem aus Brasilien eingewanderten $2^3/_4$-jährigen Mädchen feststellen konnte. In neuerer Zeit sind auch in Deutschland, Oesterreich, in Italien größere und kleinere Epidemien von der kleinsporigen Form beobachtet worden (Frau TRACHSLER 1898 in Hamburg 11 Fälle, PLAUT[447] 1900 in Hamburg 12 Fälle, BARGUM[418] in Altona 4 Fälle, KUGEL[439] 1901 in Straßburg 4 Fälle, GUNSETT[432] 1902 in Straßburg 7 Fälle, BERGER[414] 1907 in Cöln 15 Fälle, FRÉDERIC[428] 1902 in Bern 4 Fälle, HIS[435] 1905 in Basel 43 Fälle, ZOLLIKOFER[459] 1907 in St. Gallen 40 Fälle, SCHRAMEK[452] 1910 in Wien 8 Fälle, PASSINI[444] 1908 in Como 42 Fälle, GLASER[431] & CHAJES[421] 1908 in Berlin-Schöneberg vereinzelte Fälle etc.), und überall wurden die Angaben SABOURAUDS durchaus bestätigt, so daß es jetzt als feststehend gilt, daß die Mikrosporie von den eigentlichen Trichophytien abgetrennt werden müsse und ihr ebenso wie dem Favus eine selbständige Stellung gebührt.

Résumé.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Forscher derjenigen Länder, in denen Kopftrichophytien häufig sind (Frankreich und England), zwei verschiedene Formen von Pilzen für die Affektion annehmen, einen Pilz, der in der Läsion in kleinen Sporen sich repräsentiert und einen großsporigen. In andern Ländern, wo die Kopftrichophytie überhaupt selten ist und andere Trichophytieformen vorherrschen, konnte man lange nicht an eine kleinsporige Species glauben, indessen haben auch hier vereinzelte Beobachtungen und besonders eingeschleppte Fälle die Zweifel am Bestehen einer wirklichen Mikrosporie beseitigt. Allgemein anerkannt wird der große Polymorphismus der großsporigen Pilze, und daß sie mitunter im

---

*) Seltene Form der Tichophytie in Wien.

Haar, mitunter außerhalb desselben und häufig als Endoektothrixarten auftreten. Ein steter Zusammenhang zwischen der Pilzspecies und einem bestimmten Krankheitsbilde wird von den meisten Autoren nicht zugegeben, indessen läßt sich meinen Erfahrungen nach nicht leugnen, daß sehr oft ein Zusammenhang besteht und mehr ausnahmsweise Abweichungen von Sabourauds Schema vorkommen.

Ob es sich bei den Mikrosporien und Trichophytien und bei den letzteren untereinander um echte Arten oder Varietätenbildung handelt, ist zwar noch nicht endgültig festgestellt, indessen hat es den Anschein, als ob die Frage zugunsten der Varietätenbildung, wie beim Favus, entschieden werden wird. Was ich bei Favus über den Einfluß der Haut der verschiedenen Tierspecies auf die Pilzvarietäten gesagt habe, gilt nämlich für die Trichophytiepilze, wie wir sehen werden, noch in erhöhtem Grade.

1. Mikrosporie.

Klinisches.

Die Mikrosporie ist eine Mykose, die sich meist auf die Haut des kindlichen Kopfes beschränkt. Einzelne Varietäten der sie erzeugenden Pilze befallen aber auch die Haut, besonders in der Nähe des Kopfes, das Gesicht, den Nacken, aber auch Brust, Rücken und Arme. Diese Varietäten, meist tierischen Ursprungs, beschränken sich nicht nur auf Kinder, sondern gehen auch mitunter auf die Haut der Erwachsenen über, die die Kinder pflegen, erzeugen aber hier nur flüchtige und therapeutisch leicht zu beeinflussende schuppende Flecke. Nach Sabouraud[482] und Halkin[475] kann auch ausnahmsweise der Bart ergriffen werden.



Fig. 42. Typischer Mikrosporie-Initialfleck.

Die Mikrosporie ist eine sehr kontagiöse Erkrankung, aber auch hier verhalten sich die einzelnen Varietäten verschieden.

Verlauf: Da die Krankheit ohne Beschwerden verläuft, so wird zuerst die Umgebung der Kinder darauf aufmerksam. Die

Mütter entdecken gewöhnlich beim Kämmen oder nach dem Haarschneiden einen etwas erhabenen, rundlichen Fleck auf dem Kopf der



Fig. 43. Ausgebildete Mikrosporie.



Fig. 44. Entzündliche Form der Mikrosporie mit Kerionbildung.

Kinder, meist über der Schläfe, der sich durch das Fehlen langer Haare kennzeichnet. Dieser Fleck ist nicht so glatt wie bei Area Celsi, sondern mit grauen, feinen Schuppen bedeckt (Fig. 42) und zeigt zahlreiche Haarstümpfe, die kurz über dem Hautniveau abgebrochen sind, von schneeweißer Farbe. Diese sind 2—6 mm lang und sitzen nur locker in der Haut oder liegen frei in den Schuppen. Die genaue Revision des Kopfes in diesem Stadium ergibt nun neben dem größeren Herd (2—5 cm) noch viele verstreut liegende kleine ($^1/_2$—1 cm groß), die oft erst beim Kurzschneiden des Haares ordentlich zum Vorschein kommen (Fig. 43). Unbehandelt schreitet die Affektion langsam weiter fort, der Anfangsfleck vergrößert sich, ebenso die verstreut liegenden Herde und nach 2—3 Monaten ist schon



Fig. 45. Schuppende Flecken in der Nähe der Mikrosporieherde.

ein großer Teil der Kopfhaut ergriffen. Die Kinder haben dann ein sehr charakteristisches Aussehen. Unter gewissen Umständen, besonders bei ungeeigneter Behandlung, kommt es bei einzelnen Varietäten ausnahmsweise auch zu entzündlichen Erscheinungen, Follikeleiterungen und sogar zu kerionähnlichen Bildungen (Fig. 44). Gleich von Anfang an sind sehr häufig auf der Stirn, in der Umgebung des Mundes, am Hals (Fig. 45) schuppende Flecke vorhanden, die genau wie seborrhoische Ekzeme aussehen, aber durch den Mikrosporonpilz erzeugt werden. Die Krankheit dauert unbehandelt jahrelang und erlischt in der Nähe der Pubertätsjahre wie alle Kopfpilzkrankheiten von selbst. Auch hierin weichen die einzelnen Varietäten voneinander ab.

Histologie.

Betrachtet man die oben erwähnten weißen Haarstümpfe recht genau oder nimmt man eine schwache Vergrößerung zu Hilfe, so erkennt man, daß der silbergraue Glanz von einer Scheide herrührt, die den selbst nackten Haarstumpf überzieht. Wenn man versucht, den Haarstumpf aus der Haut zu ziehen, so gelingt das zwar scheinbar leicht, aber die Haarwurzel bleibt im Haarboden stecken und das Haar reißt wenige Millimeter unterhalb des Niveaus ab.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt nun, daß die Scheide die aus dem Follikel stammende innere Wurzelscheide des Haares ist, welche im Innern von den kleinen Sporen des Pilzes ausgefüllt wird, der mit seinen eigentümlich knorrigen kurzen Mycelästen das Innere des Haars durchzieht. (Fig. 46 und Fig. 47.)

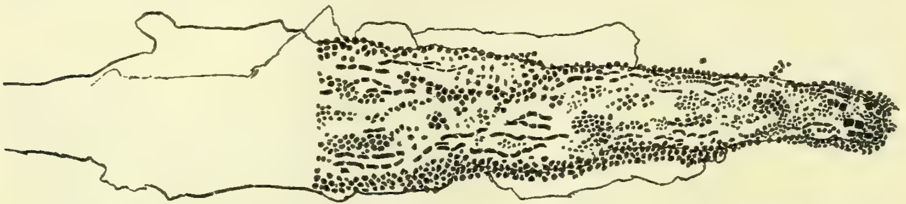


Fig. 46. Mikrosporiehaar. Im Inneren des Haares kurze Mycelglieder, am Ende desselben große, dicke Sporen (Mycelsporen), am Rande die charakteristischen Ektosporen.

Die Infektion des Haares erfolgt nach H. G. Adamson [459a] und meinen Beobachtungen nach von der Epidermis*) aus, indem von hier aus Mycelfäden von oben nach unten wachsen.

Adamson, Colcott-Fox & Blaxall [468] und später Sabouraud [482] fanden, daß zunächst der Pilz sich stark in der Follikelmündung vermehrt und das Ostium folliculare als ein Pilzkonus ausfüllt. Von da aus dringen die Mycelien in die Epidermiszellen des Follikels und umgeben das Haar mit einem Pilzgeflecht. Außerdem wachsen dicke Mycelien dem Haar entlang, verzweigen sich und zerfallen in Mycelsporen. Diese Pilzentwicklung wird immer stärker, so daß die Sporen nach und nach dicht zusammengedrängt werden und ihre charakteristische kleine polyedrische Gestalt annehmen sollen. In der Mitte der Wurzelteile des Haars durchdringen Mycelien die Cuticula des Haars und wachsen im Haar nach unten, dort die oben erwähnten knorrigen Myceläste im Haar bildend. (Fig. 46 und 47 und Taf. V, Fig. 19.)

Diese verjüngen sich und bilden die von Adamson zuerst gesehene, nach ihm genannte Adamsonsche Frange oder Quaste. Der Bulbus des Haars bleibt frei. Nach und nach wächst das Haar in die Höhe, die Sporenscheide erscheint an der Oberfläche, aber die Adamsonsche Frange wird niemals mit sichtbar, ob gleich sie in gleicher Höhe wie der untere Sporenmantel mit zum Vorschein

---

*) Sie ist meist ergriffen, wenn die Haare noch völlig intakt sind, wie man an eben entstehenden Herden nachweisen kann.

kommen müßte. SABOURAUD nimmt an, daß diese Mycelien im Haar zugrunde gehen und deshalb später nicht mehr sichtbar sind. Diese Auffassung SABOURAUDS hat viel für sich.

Nach SABOURAUD wachsen die Mycelien nur in einer Richtung von oben nach unten, dafür spricht die Art der Verzweigung der Mycelien, die stets nach unten gerichtet ist und auch, daß die Mycelien oben dicker werden, unten sich verjüngen. Wenn diese Ansicht richtig ist, müssen im Anfang der Infektion die Haarschäfte, die die Hautoberfläche überragen, frei von intrapillaren Mycelien sein. In vielen Fällen findet man in der Tat den Schaft der langen Haare frei und nur unten Mycelentwickelung, Wenn man aber die Haare färbt, so findet man auch Pilzmycelien sehr häufig den ganzen freien Haarschaft durchziehen und aus diesem Grunde muß auch ein Wachstum der Mycelien von unten nach oben stattfinden, wie bei den Favushaaren (s. S. 76).

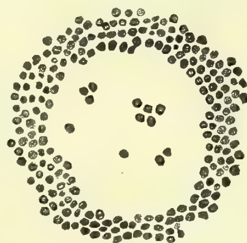


Fig. 47. Querschnitt durch ein Mikrosporonhaar, nach MORRIS.

Früher nahm SABOURAUD an, der Sporenmantel entstehe ausschließlich dadurch, daß die Mycelien im Haar Ektosporen nach außen abschnüren. Diesen Modus der Bildung des Sporenmantels hatte er eine Zeitlang als unwahrscheinlich aufgegeben. In neuester Zeit nimmt er wieder an, daß die fortwährende Erneuerung der Sporenscheide durch Sporen verursacht werde, die vom intrapillaren Mycel herrühren, welches die Cuticula durchbricht und Inseln von Sporen abschnürt, wie Penicillium oder an Sterigmen, wie Aspergillus (Taf. V, Fig. 20). Diese Auffassung erhält eine wichtige Stütze durch die Abbildungen von SUIS & SUFFRAN, welche gar keine andere Auffassung zulassen. Meine vor 10 Jahren geäußerte Ansicht, daß beide Fortpflanzungsvorgänge nebeneinander in der Wurzelscheide vorhanden sind (Mycelzerfall und Ektosporenbildung) und die Sporenscheide bilden, hat sich also als richtig herausgestellt (s. 1. Aufl. dieses Handbuches, S. 623). Heute füge ich hinzu, daß den größeren Anteil an der Sporenscheide die Ektosporen haben müssen, da die Größe der Sporen in der Scheide der Größe der Ektosporen in der Kultur entspricht und es wunderbar zugehen müßte, wenn alle diese Sporen durch Druck aus großen Mycelsporen entstanden wären. Warum findet man dann Stellen mitten in der Sporenscheide mit deutlichen Mycelsporen und Mycelketten (Taf. IV, Fig. 18), warum sind diese nicht durch den Druck der andrängenden Pilzmassen zu winzigen Sporen zusammengedrückt?

Die großartigen Untersuchungen SABOURAUDS über die Bildung der Sporenscheide sind an Haaren von Meerschweinchen gemacht, weil diese viel durchsichtiger sind als Menschenhaare und der Modus der Infektion sich zeitlich bei der Impfung viel besser verfolgen läßt als beim Menschen, wo man nur ein bestimmtes Stadium derselben zu sehen bekommt. Meine Färbemethode mit vorangehender Antiforminaufhellung erlaubt auch den Vorgang am menschlichen Haar klar zu verfolgen und Bilder wie Taf. IV, Fig. 18 und Taf. V, Fig. 20 bestätigen die SABOURAUDschen Resultate auch für die Infektion des Menschenhaars in jeder Weise.

Infolge der massenhaften Pilzelemente im Haare über dem Bulbus wird das Haar an dieser Stelle zerstört und reißt hier ab.

Ein Teil des Bulbushalses mit enormen Pilzmassen bleibt aber mit dem pilzfreien Bulbus im Follikel zurück.

Die schwere Heilbarkeit der Mikrosporie und die vielen Rezidive erklären sich in einfacher Weise durch das Zurückbleiben so vieler Pilzelemente im Haarfollikel.

Genaue histologische Untersuchungen über die Mikrosporie der Kopfhaut finden sich nur bei FRÉDÉRIC [472], S. 49 u. 50, 1902 und bei SABOURAUD, die anderen histologischen Untersuchungen von UNNA [486], WÄLSCH [487], ULLMANN [485], MIBELLI betreffen andere Trichophytieformen. Hervorzuheben sind die ziemlich starken Entzündungserscheinungen trotz Fehlens subjektiver Symptome, das Vorhandensein von Riesenzellen (mit Pilzelementen), eine Knickung der Follikelhaare, die mit der Verstopfung des Follikels zusammenzuhängen scheint und auch bei anderen Trichophytien häufig vorkommt und das reichliche Vorhandensein von Mastzellen.

Die Hautherde unterscheiden sich beträchtlich in histologischer Beziehung von den Kopfherden: Man findet vereinzelt meist dünne septierte Mycelien und sehr wenig runde oder ovale Sporen. Die Lanugohaare sind der eigentliche

Sitz der Affektion. Hier sind die Pilze massenhaft vorhanden und füllen die Haarkolben vollständig aus. Deshalb ist es gut, bei der Untersuchung von Hautherden sich nicht mit den oberflächlichen Schuppen zu begnügen, sondern mit der Pinzette tiefer gelegene Partien abzuheben. Eine Sporenscheide findet sich nicht an den Haarkolben. Somit bietet die Mikrosporie der wenig behaarten Haut nicht viel Charakteristisches anderen Trichophytieformen gegenüber, nur erscheinen die Pilzelemente meist dünner und zarter als bei den großsporigen Varietäten.

Der Mikrosporonpilz.

Die Spore (2—3 μ) des Pilzes keimt in Nährlösung in 24—48 Stunden bei Bruttemperatur; das im Laufe der nächsten 4 Tage entstehende reichverzweigte Mycel ist fein (1,5—2 μ breit), septiert und stellt gerade verlaufende, langgestreckte sternförmig angeordnete Fäden dar. Am 5. Tage, häufig auch früher, treten ungemein zahlreiche Anschwellungen einzelner Mycelien auf (s. Fig. 13). Diese sind, wenn zahlreich, charakteristisch für das Mikrosporonmycel. Vom 5. Tage an entstehen besonders auf festem Nährboden, aber auch in der Kammer, eigentümlich gewundene Luftmycelien, die den Figuren einer Peitschenschnur vergleichbar sind, wenn sie geschwippt wird (Fig. 10). Am elften Tage bemerkt man an den Bogen kammförmige Bildungen, die entweder selbst abfallen (das gewöhnliche) oder noch eine Spore abschnüren (s. Fig. 10). Im Inneren des Mycels entstehen zu gleicher Zeit Chlamydosporen aus den oben beschriebenen Anschwellungen. Dabei wird die Unterseite der Kultur bei einigen Varietäten gelb bis dunkelbraun. Von den Luftmycelien aus werden häufig statt der Sporen lang verlaufende dünne Mycelfäden abgezweigt, welche am Ende anschwellen, sich strecken, dicht septieren und Spindelsporen bilden. Diese Sporen tragen häufig am oberen Rande Härchen und kommen auch im Laufe der Mycelfäden vor. Sowohl die Ektosporen, welche eine gummikappenartige Form haben, wie auch die Spindelsporen und Chlamydosporen können Keimschläuche treiben. Ganz selten kommt es in jüngeren, häufiger in älteren Kulturen zu engen Septierungen und Mycelsporenzerfall.

Varietäten.

1. Microsporon Audouini-Gruby Sabouraud.

Auf Milieu d'épreuve bildet es rein weiße, kurzflaumige, sammetartige Rasen. In der Mitte Knopfbildung und von dieser ausgehend Falten in verschieden großer Zahl 5–7 (s. Taf. III, Fig. 14 u. Textfig. 48). Die Scheibe wird in 4 Wochen bei Zimmertemperatur etwa 4—5 cm groß (Taf. III, Fig. 15). In den ersten 4 Tagen findet kein Wachstum statt (Anpassung des Pilzes an den neuen Nährboden (s. Plaut). Die Scheibe bleibt rein weiß. Mikroskopisch findet man das charakteristische Bambusmycel, reichliche Ektosporen, wenig Spindelsporen. Das letztere ist für die Audouinische Art beinahe charakteristisch. Details über das Zustandekommen der Riesenkulturen s. Plaut. (Technisches und Theoretisches Unna-Festschrift, Bd. II, S. 309.)

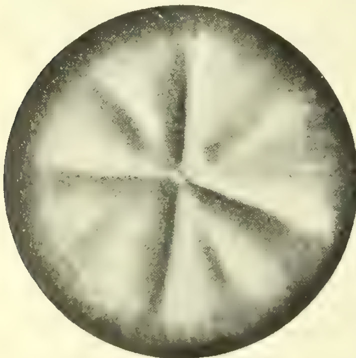


Fig. 48. Microsporon Audouini-Sabouraud. Orginal-Photogramm von Sabouraud, sum Vergleich mit Taf. III, Fig. 14 u. 15.

Charakteristisch für diese wichtigste Mikrosporonvarietät sind folgende Punkte:

1) Starke Kontagiosität.
2) Lange Dauer und schwere therapeutische Beeinflussung.
3) Nur der Kopf ist befallen, höchstens ausnahmsweise Stellen in der unmittelbaren Umgebung des Kopfes.
4) Entzündungen und subjektive Symptome fehlen meist ganz, wenn eine Behandlung unterbleibt.
5) Kultur wächst langsam.
6) Kultur bleibt klein.
7) Kultur bleibt schneeweiß.
8) Kultur läßt sich nur ganz ausnahmsweise auf Tiere übertragen.

2. Microsporon canis (Bodin), Microsporon lanosum (Sabouraud), Hamburger Mikrosporie (Trachsler, Plaut).

Die Kultur hat einen wolligeren Charakter als die vorige, welche mehr sammetartig ist. Auf Milieu d'épreuve entsteht im Gegensatz zum vorigen Pilze häufig keine Knopfbildung in der Mitte, sondern eine flache Scheibe, welche von einer ringförmigen Umwallung um-



Fig. 49. Microsporon lanosum. Original-Photogramm von Sabouraud, zum Vergleich mit Taf. IV, Fig. 16.



Fig. 50. Microsporon lanosum atypisches Wachstum.

geben wird (Taf. IV, Fig. 16, Textfig. 49). Es können sich mehrere konzentrische Ringe peripherwärts bilden (Taf. IV, Fig. 17, Textfig. 50). Schon am 9. Tage beginnt sich die Mitte der Kulturscheibe leicht zu röten. (Spindelsporenbildung.) Diese Rötung ist charakteristisch und fehlt der vorigen Varietät. Das Wachstum ist viel lebhafter als bei Microsp. Audouini. Die Scheibe erreicht eine Größe von 7 cm in 4 Wochen und hat feine Randstrahlen. Mitunter wächst das Zentrum ganz ähnlich wie Microsporon Audouini, dann aber

beginnt plötzlich ein gleichmäßiger, faltenloser, breiter Rand sich zu bilden (Fig. 50). In diesem Falle ist aber immer die Mitte der Kultur rötlichgelb. Die Unterseite der Kultur ist stets intensiver gefärbt als die Oberfläche.

Charakteristisch sind folgende Punkte:

1) Erzeugt keine Schulepidemie, wohl aber Familienepidemien, ist also weniger kontagiös als die vorige Form.

2) Dauert kürzere Zeit, etwa 1 Jahr, unbehandelt länger.

3) Der Kopf ist mit vielen kleinen Herden befallen. Häufig sind Hautherde in der Nähe und entfernt vom Kopf.

4) Entzündungen kommen auch ohne reizende Behandlungen vor.

5) Kultur wächst schnell und langstrahliger im Anfang als die vorige Varietät (Plaut[447b]).

6) Kultur wird groß.

7) Kultur wird in der Mitte rötlichgelb.

8) Kultur läßt sich leicht auf Meerschweinchen und Kaninchen übertragen.

3. Microsporon velveticum. 1mal beobachtet. Klinisch und mikroskopisch wie Microsporon Audouini. Kultur weißer, trockner und geschlossener. Auf Tiere nicht übertragbar.

4. Microsporon umbonatum. 2mal bei Geschwistern beobachtet, Kultur rein weiß und mikroskopisch nicht von Microsporon Audouini zu unterscheiden, entwickelt sich sehr langsam und gleicht nach 4 Wochen einem antiken Schwertbuckel, ausgewachsen einer zarten Blumenkrone. Auf Tiere nicht übertragbar.

5. Microsporon tardum. 10mal beobachtet, weicht klinisch und mikroskopisch nicht von Audouini ab. Zwerghafte Kulturen im Vergleich zu Microsporon Audouini. Die Kultur ist weniger hoch, der Flaum trockner, kürzer und dichter als bei Microsporon Audouini. Feine, parallel der Nährbodenoberfläche verlaufende Randstrahlen. Auf Tiere nicht übertragbar.

6. Microsporon felineum. Microsporon lanosum nahe verwandte Kultur, ohne Vorsprünge oder Falten, erst später bräunlich. Rapides Wachstum. Häufig in England.

7. Microsporon equinum erzeugt nur flüchtige, kleine Hautherde bei Menschen. Kultur bildet auf Bierwürze einen feuchten ockerroten Stern mit regelmäßigen Falten. Die früher von Bodin beschriebene Oosporaform dieser Varietät erwies sich als zufällige Verunreinigung, die Acladiumformationen als polymorpher Flaum.

8. Microsporon tomentosum. Von Pelagatti bei Kopfmikrosporie beobachtet, lebhaft wachsende, nabelförmige, flaumige Kultur.

9. Microsporon fulvum. Von Uriburu in Buenos Aires beobachtete Kultur, gleicht im Wachstum Microsporon lanosum, wächst sehr rapid und nimmt einen gelblichen Ton an.

10. Microsporon villosum, 1mal beim Kind beobachtet von Minne[442a]. Fellartig, lebhaft wachsende Kultur mit bräunlichem Ton.

11. Microsporon pubescens, 1mal beobachtet, bildet feine seidenförmige, lebhaft wachsende Kulturen.

6., 7., 8., 9., 10. und 11. sind tierischen Ursprungs und auf Tiere übertragbar.

Immunität.

Es ist das Verdienst BLOCHS[415] die ersten experimentellen Versuche über Immunität bei Mikrosporie gemacht zu haben. Er fand, daß Microsporon canis BODIN, Meerschweinchen eingeimpft, diese vor künstlichen Mikrosporieinfektionen oder einem anderen Pilz der Trichophytiegruppe schützt. Bei der Nachprüfung dieser Versuche konnte BRUHNS & ALEXANDER[540] nicht immer eine volle Immunität erzielen. Wurden die Nachimpfungen ziemlich kurz nach der Erstimpfung vorgenommen, so traten bei einer Anzahl von Meerschweinchen Zeichen von Ueberempfindlichkeit ein. Näheres siehe unter Trichophytie, ebenso Diagnose, Prognose und Prophylaxe.

2. Trichophytie.

Klinische Vorbemerkungen.

Die Trichophytie ist noch bedeutend varietätenreicher und vielseitiger in den klinischen Erscheinungen als die Mikrosporie. Klinisch hat man zu unterscheiden zwischen:

1) Kopftrichophytie,
2) Barttrichophytie,
3) Körpertrichophytie,
4) Nageltrichophytie,
5) Eczema marginatum,
6) Schleimhauttrichophytie,
7) Tropischen Formen.

Die Erkrankung kann oberflächlich oder tief sein, einen trocknen Charakter zeigen, oder zu Exsudation neigen, von mäßigen lokalen Er-

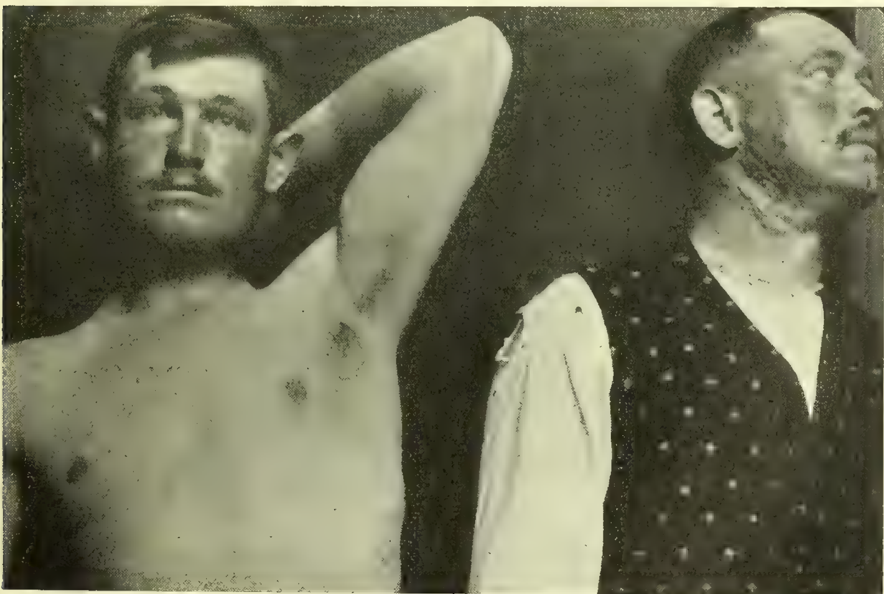


Fig. 51. Rechts: Trichophytie des Körpers, links: Barttrichophytie. Brüderpaar. Zeigt, daß dieselbe Trichophytie (Trich. cerebriforme) sowohl oberflächliche Herde (trichophytische Ringe) wie tiefe Knotenbildung hervorbringen kann.

scheinungen begleitet sein, oder bedeutende Beschwerden verursachen, in letzterem Falle auch zu Allgemeinerscheinungen (Fieber) führen.

Charakteristisch für die Trichophytie ist der herpetische Ring: Auf der Haut entsteht ein etwas erhabener roter, schuppender Fleck, der peripher wächst. Das Zentrum der Scheibe blaßt ab und wird mit Ausnahme von einer gelblichen Farbennuance normal. Der Ring ist gebildet. In der Peripherie schreitet die Erkrankung weiter fort. Es entstehen auf den steil in die Umgebung abfallenden Rändern kleine Bläschen und später Borken. Auch diese Ränder heilen ab und so bilden sich um ein gesundes gelbliches (nur etwas schuppendes) Zentrum eine Reihe konzentrischer Ringe (s. Fig. 51 u. Fig. 52). In der

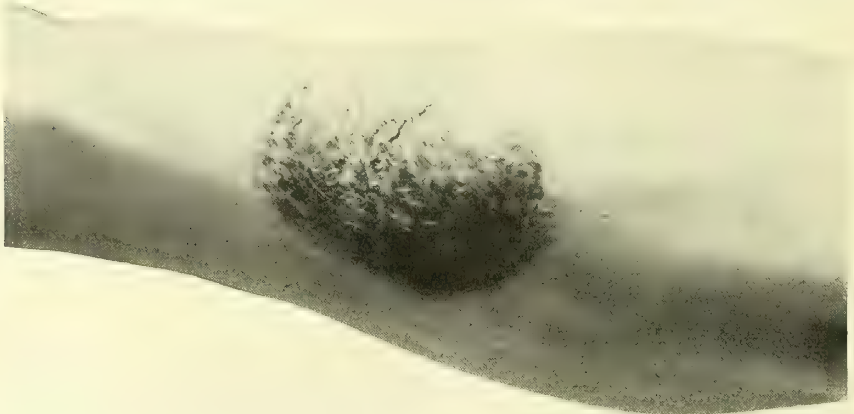


Fig. 52. Trichophytische Ringe auf dem Arm. (Trichophyton gypseum.)

Nachbarschaft schießen manchmal ebenfalls Ringe auf, die mit den primären häufig ineinander übergehen und dann münzenartige Figuren bilden. Befällt die Erkrankung behaarte Teile der Haut, so werden die Haare sekundär ergriffen (proteolytisches Ferment Roberts, s. S. 79). Wandert der Pilz in die Haarsubstanz ein, so kann er sich dort einnisten, während die Hauterscheinungen in der Umgebung zurücktreten (Endothrix, s. Taf. VII, Fig. 27 u. 28). Bei anderen Formen aber befällt der Pilz hauptsächlich den Haarfollikel und ergreift das Haar in weniger auffallender Weise, Ektothrix oder Endoektothrix (Fig. 54). Im ersteren Falle verlaufen die Krankheitserscheinungen ohne Entzündung, im letzteren Falle kommt es zu Follikeleiterungen mit ihren Folgen.

Pathologisch-Histologisches.

Die Trichophytiepilze wirken sowohl auf die Haut, wie auf die Haare, die stets erst sekundär befallen werden, in spezifischer Weise ein.

Die oberflächlichen Trichophytien, welche sich auf die Hornhaut beschränken, bewirken Schuppenbildung, Leukocytose und seröse Durchtränkung des Gewebes. Die Schuppung entsteht durch Ueberproduktion von Epidermiszellen der tieferen Schichten (Hyperacanthose) und durch einen Stillstand in der letzten Umbildung der Hornschicht. Gewisse Zellen entgehen der Verhornung und konservieren ihren Kern (Parakeratose).

Die tiefen trichophytischen Erkrankungen der Haut erzeugen zwei, neben den gewöhnlichen Entzündungserscheinungen, spezifische Neubildungen, welche eine kurze Besprechung erfordern.

1. Granuloma trichophyticum Majochi.

Diese Neubildung kommt unter zwei verschiedenen klinischen Formen vor. Einmal entstehen im Verlaufe von chronischen Trichophytien einzelne rote, harte Knoten in Bohnengröße, welche weder Neigung haben in Eiterung überzugehen, noch zur Resorption. Die zweite Form zeigt diese Knotenbildung gehäuft auf einzelne Plaques beschränkt. Es handelt sich um Granulome unterhalb der Malpighischen Schicht, die scheinbar nicht mit den Follikeln in Verbindung stehen. Sie bestehen aus jungem Granulationsgewebe und enthalten vereinzelt typische Riesenzellen, ähneln also den tuberkulösen Knötchen in histologischer Beziehung außerordentlich. Man findet in diesen Granulationen vereinzelte Pilzelemente, auch pilzhaltige Haare. Nach Sabouraud entstehen sie bei Trichophytien, wo es durch Entzündungserscheinungen im Follikel zur Verlegung nach der freien Hautoberfläche gekommen ist und der Follikel seinen pilzhaltigen Inhalt nach der Seite oder unten hin entleeren muß. Der Verlauf ist äußerst chronisch und besteht manchmal noch jahrelang fort, wenn die Trichophytie selbst schon längst verschwunden ist.

Die Affektion ist selten. Es wurden bisher dabei besonders Trichophyton violaceum und dem Trichophyton cerebriforme ähnliche Pilze gefunden.



Fig. 53. Ausgebildetes Kerion bei einem Knaben.

2. Kerion Celsi.

Die Kerionbildung ist häufiger. Sie stellt ausgebildet eine makronenartig vorspringende, von Haaren ziemlich entblößte, runde,

prallelastische Neubildung dar, die an vielen Stellen siebartig durchlöchert erscheint (Fig. 53). Es handelt sich um eine perifollikuläre Entzündung, und die Löcher stellen die erweiterten Follikelmündungen dar, aus denen das Haar durch die Eiterung herausgefallen ist. Beim Pressen entleeren sie Eiter. In einigen stecken noch locker Haarstümpfe, die Pilzmycelien, meist um das kolbenförmig erweiterte Wurzelende geschlungen, aufweisen (Fig. 54). In älteren Fällen sind Pilzelemente oft schwer nachweisbar. Dann enthält aber der Eiter noch solche und ergibt bei Aufstreichen auf den Nährboden die erzeugende Varietät meist in Reinkultur. Am häufigsten findet man ein Gypseum oder einen favusähnlichen Pilz. Auch Microsporon canis macht bei reizender Behandlung Kerion. Histopathologisch handelt es sich

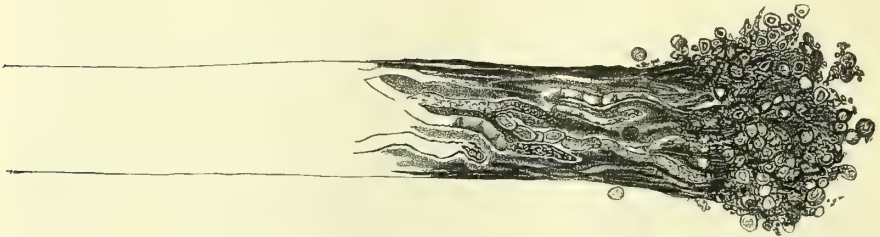


Fig. 54. Haarkolben aus einem Kerion. Ectothrix.

um ausgebreitete Plasmombildung (Unna) mit Abszessen. Das Oberflächenepithel ist stark gewuchert und von einer fibrinös-eiterigen Kruste ohne Pilze bedeckt.

Wenn alle Haare aus den Follikeln gestoßen sind, kommt es schnell zur Heilung im Gegensatz zum chronischen Granulom.

Fast stets aber bleiben Narben zurück, zwischen denen der Haarwuchs in alter Stärke wiederkehrt.



Fig. 55. Ausgebildetes Kerion im Bart.

Kerion kommt auf den Köpfen der Kinder (Fig. 53), im Bart (Fig. 55) und selten auf der glatten Haut zur Beobachtung.

Bemerkenswert ist, daß die durch Endothrix-Arten verursachten Trichophytien wenig Reaktion des umgebenden Gewebes verursachen, im Gegensatz zu den Ektothrix- und Endoektothrix-Arten. Die Richtungsanomalien der Haare, ihre vielfachen Drehungen innerhalb und außerhalb des Follikels kommen nach Sabouraud durch das Weichwerden der parasitenhaltigen Haarsubstanz zustande. Erkrankte Partien außerhalb des Follikels sind frei von Parasiten bei diesen Endo-

thrixformen und erkrankten nach SABOURAUD per distance. Akute Formen entstehen, wenn der Follikel seinen Inhalt nach außen entleeren kann; bricht der Follikel in das Derma ein, so ist eine chronische Form die Folge. Die Wirkung der Trichophytiepilze auf das Haar verdanken sie nach ROBERTS[449] einem proteolytischen und keratolytischen Ferment. Das erstere ist im Wasser löslich und kann seine Fermentwirkung auch unabhängig vom Leben des Pilzes entfalten, das letztere dagegen ist an das Leben der Pilzzelle gebunden, stellt also ein organisches Ferment dar. Das proteolytische Ferment bewahrt seine fermentative Kraft auf 6 Jahre und länger in getrocknetem, also totem Pilzmycel, wird aber bei einer Temperatur von 85° C völlig in 2 Minuten zerstört.

Die Trichophytie ist nicht so kontagiös wie die Mikrosporie. Während bei dieser Ansteckung von Mensch zu Mensch die Regel bildet, erfolgt bei der Trichophytie neben dieser Uebertragungsart besonders häufig die Ansteckung von trichophytiekranken Tieren auf den Menschen. Sämtliche Haustiere können erkranken, wahrscheinlich auch Stubenvögel. Das Contagium kann auch durch leblose Gegenstände, Kämme, Messer, Scheren, Handtücher, Mützen, Schwimmanzüge etc. übertragen werden.

Allgemeine Morphologie der Trichophytie-Pilzgruppen.

Alle Trichophytiepilze, sie mögen von noch so verschiedenen Varietäten stammen, haben einen gemeinsamen Entwickelungstypus, und die vorhandenen Unterschiede der einzelnen Varietäten äußern sich in morphologischer Beziehung in dem Ueberwiegen oder Zurücktreten eines bestimmten Entwickelungsstadiums.

Die Trichophytiepilze erscheinen auf der Agarplatte als schöne vielstrahlige Sterne mit scharfen, unregelmäßigen, langen Strahlen. Das Zentrum ist nach der verschiedenen Varietät verschieden, auf der Oberfläche oft bestaubt, verschiedenartig gefärbt, auf der Unterfläche immer etwas dunkler als der Nährboden, je nach der Varietät gelb, bismarckbraun, kirschrot, violett, rosa, braun bis braunschwarz, die Farbe ist lebhafter als bei Microsporon. Gelatine wird wie bei allen hierhergehörigen Pilzen verflüssigt, bei den gefärbten Arten unter Verfärbung. In der feuchten Kammer entwickeln sich die eigentlichen Trichophytonpilze folgendermaßen:

Anschwellung der Sporen nach wenigen Stunden. Bildung von ein, zwei oder auch mehreren Keimschläuchen aus einer Spore in den nächsten 24 Stunden. Anschwellungen der Mycelien kommen hie und da vor, nie aber in so großer Menge wie beim Microsporon. Nach 60—96 Stunden (verschieden lange nach der Varietät) Beginn der Ektosporenbildung. Aus dem Zentrum und aus dem Randrasen bilden sich feine Lufthyphen, die sich traubig, oft auch wirtelig verzweigen und sehr kleine runde (1,5—3 μ) Sporen seitlich an kleinen Stielen abschnüren. Das geschieht je nach der Varietät verschieden reichlich, bei einigen Sorten so reichlich, daß dichte Haufen von Luftsporen den ganzen Mutterrasen verdecken. Diese Luftsporen fallen sehr leicht ab und sind keimfähig; neben diesen Botrytissporen bilden einige Arten noch massenhafte Spindelsporen mit und ohne Härchen (Fig. 56).

Die Traubenform soll für diese Pilze nach SABOURAUD charakteristisch sein. Er nennt sie die Botrytisform (Fig. 57) und unter-

scheidet sie streng von der Acladiumform, der Ektosporenform der Microsporonpilze. Wie man sich aber aus Vergleichung von Fig. 58 und Fig. 59 überzeugen kann, kommen auch bei den echten Trichophytiepilzen Ektosporenbildungen vor, die von der Acladiumform der Mikrosporiepilze nicht zu unterscheiden sind. Es ist deshalb nicht angängig, auf die Ektosporenbildung eine Einteilung zu basieren, vielmehr zeigt gerade die Aehnlichkeit beider Typen in der Art ihrer Vermehrung, wie nahe verwandt sie sind.

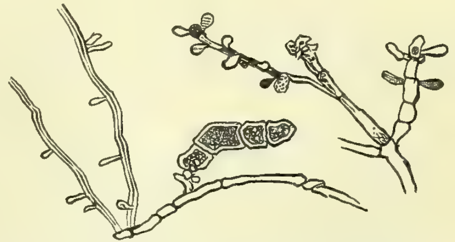


Fig. 56. Ektosporenbildung und Spindelspore bei Trichophytiepilzen.



Fig. 57. Botrytis, nach Sabouraud.

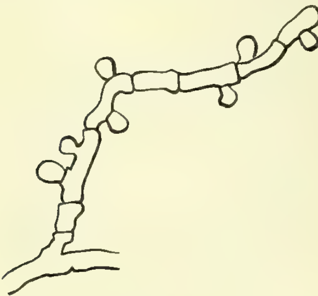


Fig. 58.

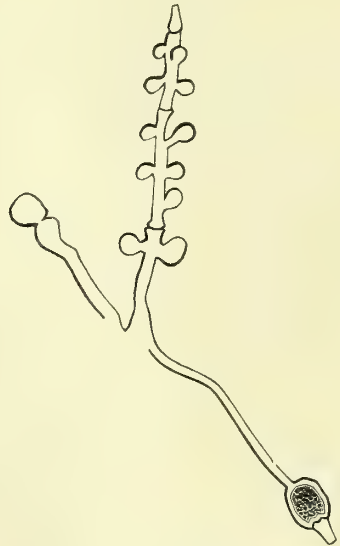


Fig. 59.

Fig. 58. Ektosporenbildung bei einem Trichophytonpilz. Zeiss, Oelimmers. $^1/_{12}$, Ok. 2.

Fig. 59. Ektosporenbildung bei einem Microsporonpilz. Unten Chlamydospore. Zeiss, Oelimmers. $^1/_{12}$, Ok. 2.

Die Spindelsporen (Taf. VII, Fig. 29) entstehen meist an langen dünnen bogigen Lufthyphen, aber auch im Verlauf dicker Bodenmycelien und am Ende derselben. Wo diese Spindelsporen erscheinen, da sind die Kulturscheiben mit grobem Staub bedeckt, während die Ektosporen feineren Staub bilden. Die Spindeln sind von ganz verschiedener

Größe, vielkammerig. Sie entstehen wie beim Microsporon auch aus den Mycelschläuchen selbst, wie ich genau beobachtet habe. Die Mycelien schwellen dann am Ende oder in der Mitte an, septieren sich dicht und bilden auf diese Weise die Kammern der Spindelspore (Fig. 56), später wird die Wand der Spindeln solider, sie füllen sich mit Protoplasma, das die sie tragenden Mycelien hergeben. Schnell nach der Bildung fallen die Spindelsporen ab und können aus jeder Kammer einen Keimschlauch treiben. Während der Ektosporen- und Spindelsporenbildung kommt es auf dem Bodenmycel zu Chlamydosporenbildung mäßigen Grades. Echte Oidiensprossung, wie wir sie bei Favus kennen gelernt haben, wie sie auch diese Trichophytiepilze so schön in der Läsion zeigen (s. Fig. 60b), bilden sie in der Regel in künstlichem Nährboden nicht. Es kommt zwar mitunter zu unregelmäßigen Rosenkränzen, aber lange nicht in dem Maße wie bei Favus oder den favusähnlichen Pilzen.

Die Trichophytiepilze wachsen bei 20—24° C beinahe ebenso gut wie bei Körpertemperatur und auf stickstoffarmer, aber kohlenhydratreicher Nahrung vorzüglich. Hierin unterscheiden sie sich von Favus und den favusähnlichen Pilzen.

Die Pilzarten bleiben etwa ein halbes Jahr in der Kultur lebensfähig, Trichophyton gypseum nach Sabouraud länger als 2 Jahre; sie sind gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel in gebräuchlicher Konzentration ziemlich empfindlich und werden durch Temperaturen von 45° C in einigen Stunden getötet. Nach Verujski sterben sie trocken sofort bei 75° C, feucht bei 52° C. Gegen Sonnenlicht sind sie sehr empfindlich: Kulturen, die der direkten Sonne eine Stunde ausgesetzt wurden, wuchsen häufig nicht mehr weiter. Im Haar halten sich die meisten Trichophytiekeime selten länger als 6 Wochen. Die meisten Varietäten lassen sich mit Erfolg auf Meerschweinchenhaut übertragen, auch Kaninchen, Katzen und Hunde sind empfänglich. Subkutane Impfung erzeugt meist keine Eiterung. Die Impf-Trichophytien nehmen gewöhnlich keinen großen Umfang an und heilen von selbst.

Spezielle Morphologie der Varietäten.

Die Varietätenbildung der Trichophytiepilze ist, wie schon mehrfach erwähnt, eine außerordentlich große. Die Erfahrung hat nun gelehrt, daß gewisse klinisch gut charakterisierte Krankheitsformen immer und immer wieder von denselben Varietäten erzeugt werden. Deshalb ist es zweckmäßig, dem Vorgange Sabourauds folgend, die betreffenden klinischen Formen zu besprechen und die Beschreibung der Varietäten, durch die sie erzeugt werden, einzuflechten.

System der Trichophytiepilze nach Sabouraud.

Trichophytons	I. Endothrix	1) Endothrix purs	Tr. crateriforme
			„ acuminatum
			„ violaceum
			10 d'espèces subalternes
		2) Neo-endothrix	Tr. cerebriforme
			„ plicatile
	II. Ectothrix	1) Microides	Tr. gypseum, 6 esp.
			„ niveum, 2 esp.
		2) Megaspores	duveteux, 3 esp.
			faviformes, 3 esp.

Zum Verständnis dieses Systems ist folgendes zu bemerken:

Nach Sabouraud sind die reinen Endothrixarten menschlichen Ursprungs, alle übrigen tierische Varietäten. Neo-endothrix umfaßt eine Art, die den früheren Endoektothrixarten entspricht. Mit diesem Namen soll nämlich bezeichnet werden, daß diese Pilze dem Haar gegenüber eine Stellung einnehmen, wie die reinen Endothrixarten im Jugendzustand ihrer Entwickelung, wo sie, wie eigentlich selbstverständlich, da die Infektion von der Epidermis und dem Follikel aus erfolgt, sowohl um das Haar herum als auch in demselben gefunden werden.

Die Microides oder Microsporides sind ungemein verwickelte Pilze. Sie haben fraglos früher viel zu Verwechslungen mit Mikrosporie Veranlassung gegeben, weil das mikroskopische Bild der Pilze im Haar große Aehnlichkeit mit echten Mikrosporiehaaren hat. Stellte man nun aus dem Haarbefund die Diagnose Mikrosporie und züchtete dann einen großsporigen Trichophytonpilz heraus, so dachte man an Uebergänge von großsporigen in kleinsporige Pilze etc. Es ist das unbestrittene Verdienst Sabourauds, dieser Verwirrung ein Ende bereitet zu haben. Er sagt über diese Klasse: Sie zeigen alle dic Bilder des Haares, die Trichophytien, Mikrosporien und sogar Favus zeigen, aber während die genannten nur ein Merkmal aufweisen, sind hier die Merkmale vereint.

Die favusähnlichen Pilze sind der Morphologie nach den Favuspilzen sehr ähnlich, erzeugen aber nur trichophytische Herde, niemals Scutula.

1. Trichophyton endothrix.

Von den großsporigen Kopftrichophytien (35 Proz. aller Kopftrichophytien) kommen nach Sabouraud 72 Proz. auf zwei Arten, die übrigen werden durch andere seltenere Arten hervorgerufen. Der eine Pilz, der die Peladoïde erzeugende, ist mit 30 Proz., der andere mit 42 Proz. beteiligt. Beide durch diese Pilze erzeugten Krankheiten haben einige gemeinsame Punkte. 1. Der Parasit kommt hauptsächlich nur innerhalb des Haares vor. 2. Die Primäraffektion der Haut ist flüchtiger Natur. 3. Die kahlen Flecke selbst sind, nachdem das Haar befallen ist, glatt und ohne Schuppen im Gegensatz zur Mikrosporie. 4. Die Affektionen kommen fast stets auch auf der unbehaarten Haut vor.

1. Trichophyton acuminatum (Schülertrichophytie mit großen Herden, Peladoïde).

Die Peladoïde beginnt mit flüchtigen Kreisen auf der Kopfhaut, die meist übersehen werden. Nach 12—14 Tagen sind die befallenen Stellen kahl. Es bleiben aber auf diesen Plaques noch einzelne lange, gesunde Haare stehen. Die vom Pilz befallenen Haare sind kurz über der Haut abgebrochen und bilden zahlreiche Punkte auf der glatten, ganz gesund aussehenden Haut. Es entsteht meist ein großer Fleck mit unregelmäßiger Umrandung, 5—7 cm groß und mehrere kleine Herde (Fig. 60a). Die Affektion kann sich über den ganzen Kopf ausbreiten, dann macht derselbe den Eindruck der generalisierten Alopecie. Hautherde kommen im Gesicht, am Hals, am Nacken und an den Händen vor und bilden die gewöhnlichen trichophytischen Ringe.

Die Haare sind, da kurz über der Haut abgebrochen, schwer zu entfernen, die Stummel sind dunkel, zweimal so dick wie normal und im Inneren mit 5—7 μ großen runden, etwas ungleichmäßigen, deutlich doppelt konturierten Sporen, die lange Rosenkranzketten bilden,



Fig. 60 a. Trichophytie des kindl. Kopfs.

angefüllt. Diese Ketten zerfallen sehr leicht bei der Präparation. (Fig. 60 b und Taf. VII, Fig. 28).

Es ist ungemein wichtig zu wissen, daß die kranken Haarstummel unter der Haut sitzen und oft nur als dunkle Punkte durchschimmern. Eine mikroskoptsche Diagnose führt nur dann zum Ziel, wenn man seine Aufmerksamkeit diesen zuwendet, während die langen Haare alle gesund sind und auch die Schuppen in den meisten Fällen ganz frei von Parasiten gefunden werden.

Kulturen ergeben auf Milieu d'épreuve zugespitzte Kulturen (Fig. 61 a und Taf. VI, Fig. 22)



Fig. 60 b. Längs- und Querschnitt von einem Endothrixstumpf.



Fig. 61 a. Trichophyton acuminatum. Originalphotogramm von Sabouraud.

mit radiärer Faltenbildung, Farbe crêmeweiß. Feinstaubige Oberfläche. Zarte Randstrahlung. Auf Kartoffeln bräunlich pulveriger Belag.

Die Affektion heilt innerhalb weniger Monate, die Heilung schreitet von der Peripherie nach dem Zentrum fort. Erwachsene bekommen durch Ansteckung häufig trichophytische Affektionen an den Händen, den Armen und im Gesicht.



Fig. 61 b. Trichophyton crateriforme. Originalphotogramm von Sabouraud.

2. Trichophyton crateriforme

erzeugt die Schülertrichophytie mit kleinen Herden. Der Pilz ist hier selten, aber häufiger als der vorige, den ich bisher nur 2mal fand. Klinisch ist die Affektion der vorigen sehr ähnlich, die Haarstümpfe ragen aber über die Haut hervor und sind ungleichmäßig lang. Einige wenige schwarze Punkte. Die befallenen Flecke sind glatt, schuppenlos. Die Affektion wird klinisch häufig verkannt.

Haarstümpfe gewunden, schwer ausziehbar, brechen etwas unter der Haut ab, man zieht besser noch nicht so stark befallene Haare aus, wenn man den Bulbus mit erhalten will. Im Inneren des Haares bemerkt man Mycelketten, welche aus rechteckigen doppelkonturierten Sporen von 5 μ Breite und 5—7 μ Länge zusammengesetzt sind. Das Mycel soll resistenter sein als das des vorigen Pilzes (Taf. VII, Fig. 27).

Kulturen auf Milieu d'épreuve kraterförmig, graubestaubt, mit Randstrahlung (Taf. VI, Fig. 21 u. 25 u. Textfig. 61 b u. c); auf Kartoffeln staubige Kulturen in Sternform. Bodin fand diese Form im Bart. Sabouraud behauptet, es handele sich aber nur um eine pseudocrateriforme Kultur und zählt einige Unterscheidungsmerkmale in den Kulturen auf. Ich habe diese Form hier nur einmal auf dem Kopf gesehen, häufiger aber bei Trichophytia corporis und im Bart. Eine reine Endothrix ist diese Trichophytie nicht, Fäden konnten vielmehr auch in der inneren Wurzelscheide nachgewiesen werden.

Während die zuerst geschilderte Trichophytie gutartig zu verlaufen pflegt und in zirka 10 Monaten zur Abheilung kommt, ist die letztere hartnäckiger. Nach Sabouraud dauert sie unbehandelt viele Jahre, auch über die Pubertätsjahre hinaus. Beschwerden irgendwelcher Art verursachen beide Formen nicht.



Fig. 61 c. Trichophyton crateriforme. Reagenzglaskultur.

3. Trichophyton violaceum.

Diese Varietät ist sehr häufig in Italien, Rumänien, Rußland und Amerika. In Frankreich, England und Deutschland ist sie selten,

ich habe sie einmal in Hamburg bei einem Kinde eines russischen Auswanderers aus einer Kopfaffektion herausgezüchtet. Die Kulturen gleichen durchaus Trichophyton acuminatum. Sie entwickeln aber sehr früh ein dunkelviolettes Pigment, auch häufig in der Läsion (C. LOMBARDO[476]) und haben einen feuchten Charakter. Der Parasit macht entzündliche und reaktionslose Kopfherde, er kommt bei Barttrichophytie vor und erzeugt Körpertrichophytien, auch in trichophytiekranken Nägeln wurde er schon häufiger gefunden. Er ist kein reiner Endothrix, sondern kommt auch außerhalb des Haares vor, er ist auch kein ausschließlicher Menschenparasit, sondern macht auch auf Pferden und Hunden Trichophytien. Uebertragungen auf Versuchstiere sind bisher nicht gelungen.

Varietäten: Trichophyton pilosum, effractum, fumatum, umbilicatum, regulare, glabrum, sulfureum, exsiccatum, polygonum, convolutum.

2. Trichophyton neo-endothrix.

Trichophytonarten, welche keinen reinen Endothrixcharakter zeigen, sondern Haare sowohl innen wie außen befallen, und zwar genau in der Weise, wie die sogenannten Endothrix purs sich zu den Haaren im Moment der Einwanderung derselben verhalten.

Zwei Hauptrepräsentanten sind vorhanden, Trich. cerebriforme und Trich. plicatile.

1. Trichophyton cerebriforme.

Diese Pilzart ist in Hamburg nicht selten. Ich habe sie auf Katzen im Jahre 1901 gefunden und in MRAČEKS Handbuch abgebildet. Sie findet sich hier auch bei Kindern mit Kopf- und Körpertrichophytie und Sycosis parasitaria. Ihre Kultur gleicht im Anfang sehr dem Trich. crateriforme. Sie wird aber bald unregelmäßig und bekommt Falten. Sie nimmt dann nach und nach einen gehirnförmigen Typ an, mehr noch erinnert die Kultur an Wallnüsse (Taf. VI, Fig. 23). Der Pilz läßt sich mit Erfolg Meerschweinchen inokulieren.

Nach SABOURAUD erzeugt Trichophytin cerebriforme 1) Hautherde mit großen Herpesringen, 2) Bartaffektionen mit moniliformen Abszessen, 3) Kopfaffektionen bei Kindern mit feuchtem impetiginösem Charakter, aber oberflächlicher Natur.

2. Trichophyton plicatile, von SABOURAUD zweimal beobachtet. Kulturen wie Tr. cerebrif., aber von mehr seidenartigem Charakter.

3. Trichophyton ectothrix mit kleinen Sporen.

(Microides oder Microsporoides.)

Die Pilze haben ein intrapiläres Mycel und eine äußere Sporenscheide, wie die Mikrosporiepilze, jedoch mit dem Unterschied, daß die Sporenscheiden von Mycelketten gebildet werden, die aus zerfallenen Mycelfäden entstanden sind. Unzerfallene Mycelien sind in der Sporenscheide meist noch deutlich zu erkennen.

Diese Aehnlichkeit mit Mikrosporiepilzen kann sehr leicht zu Verwechselungen führen, wenn man z. B. aus eingeschickten Haaren eine Diagnose machen soll. Sieht man aber die Patienten selbst, so

ist eine Verwechselung auch einer Kultur nicht möglich, denn das klinische Bild ist das eines entzündlichen Trichophyton mit der Neigung zur tiefen Infiltration.

Im Anfang entstehen meist auf den Streckseiten der Vorderarme von Erwachsenen, bei Kindern auf dem Köpfchen oder im Gesicht und an den Händen, echte Herpesringe (s. S. 94). Nach 14 Tagen Pustelbildung, Fluktuation oder Bildung von typischem Kerion (siehe Fig. 15 und 16 auf S. 95 und 96).

Auf der unbehaarten Haut bleibt nach der Heilung, die von selbst in 6—8 Wochen erfolgt, noch lange ein rötlicher Fleck zurück.

Die diese Affektionen erzeugenden Pilze dieser Klasse zeichnen sich durch ein besonders üppiges Wachstum aus. Sie machen die größten Kulturrasen von allen Trichophyten.

Sabouraud unterscheidet folgende Varietäten:

1. Trichophyton gypseum.

Sternförmige, gipsartig-pulverige, 7 cm und mehr im Durchmesser haltende Kulturrasen (s. Taf. VI, Fig. 28).

1) Trichophyton asteroides, 13mal beobachtet, 1mal beim Pferd.

2) Trichophyton granulosum, in Frankreich nur bei Pferden, in Italien 1mal beim Menschen beobachtet.

3) Trichophyton radiolatum nur bei Pferden.

4) Trichophyton lacticolor, 9mal beim Menschen beobachtet (1mal im Bart, 1mal als Herpes am Arm).

5) Trichophyton farinulentum, 4mal beobachtet.

6) Trichophyton persicolor, 1mal beobachtet.

2. Trichophyton niveum.

Wie weißer Watte, wie frisch gefallener Schnee aussehende große flaumige Kulturen (s. Taf. VI, Fig. 30).

Trichophyton radians, 3mal beobachtet.

Trichophyton denticulatum, 2mal beobachtet.

4. Trichophyton ectothrix mit großen Sporen
([illegible] Pilze.)

1. Kulturen mit flaumigem Charakter.

Auf der Epidermis gewöhnliche Herpesringe, im Bart völlig analoge Affektionen erzeugend, meist beim Tier beobachtet.

1) Trichophyton rosaceum.

2) Trichophyton equinum.

3) Trichophyton vinosum.

4) Trichophyton caninum.

Als Schema dieser Klasse geben wir die genauere Beschreibung von:

Trichophyton rosaceum.

Kultur kammförmig, schneeweiß im Anfang, später rötlich bis rosarot. Zahlreiche seitliche Falten, dazwischen grünlichgraue Einbrüche. Auf Milch ... verwandelt sich das rosa Pigment in ein schwarzes.

Meerschweinchen sind für die Impfung empfänglich.

Trichophyton caninum wurde nur einmal beobachtet, Trichophyton equinum (Matruchot & Dassonville) kommt nur ausnahmsweise bei

Menschen vor. Sabouraud sah drei Uebertragungen, einmal auf der glatten Haut, einmal im Bart. Auf Kartoffeln charakteristische feuchte Kulturen von ockergelber Farbe.

Die Verteilung der Pilze ist bei diesen Varietäten folgendermaßen:

Die Mycelien kriechen von der freien Epidermis in die Follikelwand und umspinnen das Haar mit einem feinen Mycelgeflecht (Fig. 54 auf S. 96). Das Haar wird von Mycelien durchzogen, die zu Sporen zerfallen und das Haarinnere vollständig ausfüllen. Bei allen diesen Ektothrixarten ist also das Haar innen und außen befallen, sie stellen also ebensowenig reine Ektothrixarten dar, wie die Endothrixarten ausschließliche Parasiten des Haarinneren.

Sabouraud hat wohl aus historischen Gründen diese Namen beibehalten, die aber mit der Zeit besser durch andere ersetzt werden, da sie besonders beim Nichtspezialisten Verwirrungen anrichten müssen. Sabouraud weist auch darauf hin, daß er nie behauptet habe, daß das Haar bei den Ektothrixarten nur von außen befallen werde. Die Schlußfolgerung aber, die er aus dieser Tatsache hätte ziehen müssen, ein anderes Einteilungsprinzip für sein System zu wählen, hat er bisher noch nicht gezogen.

2. Kulturen mit Favuscharakter (faviforme Trichophytien).

Diese Pilze gleichen makroskopisch äußerlich in ihren Kulturen völlig den Favuspilzen, sind aber sehr schwer zur Kultur zu bringen. Sie wachsen auch bei zusagenden, höheren Temperaturen langsam und bleiben klein. Sie scheinen in Frankreich seltener als in Italien und Deutschland vorzukommen. Hier in Hamburg beobachte ich sie ausschließlich bei Leuten, die mit Kälbern und Rindern zu tun haben. Sabouraud unterscheidet drei Varietäten:

1) Trichophyton album (Fig. 62 und Taf. VII, Fig. 30),
2) Trichophyton ochraceum,
3) Trichophyton discoides.

Sie erzeugen auf der glatten Epidermis Affektionen von entzündlichem Charakter, auf dem Kopf und im Bart Kerionbildungen. Sie sind leicht auf Tiere übertragbar.

Das Verdienst, den ersten faviformen Pilz beschrieben zu haben, gebührt Bodin[489a] (1896), der ihn einmal bei Pferden fand, wo nach und nach alle Pferde des Bestandes, 40 an Zahl, infiziert wurden. Neun Personen, die mit diesen Pferden in Berührung gekommen waren, wurden angesteckt. Dieselben Pilze fand er bei einem Esel, durch den drei Personen trichophytiekrank wurden. Er nannte den Pilz Trichophyton verrucosum.

Auch Fox & Blaxall[489c] (1896) beschrieben einen ähnlichen Pilz beim Hund und Bunch beim Kanarienvogel, an dem sich ein kleines Mädchen angesteckt hatte. Ueber einen gleichen Fall berichtet Mc.Leod[489d] (1901). Ich selbst (1901) habe in der ersten Auflage dieses Handbuchs gleichfalls über einen von mir gefundenen faviformen Pilz berichtet, der mit Ausnahme des Pigments mit dem Trichophyton verrucosum (Bodin) übereinstimmte. Mein Pilz[489e] war schneeweiß, der Bodinsche ist graubraun (Taf. VII, Fig. 30).

Endlich berichtet Dalla Favera[489b], daß faviforme Pilze in der Provinz Parma sehr häufig gefunden werden (1909). Unter 144 Fällen

fand er ihn 14mal. Es ist natürlich die Frage aufgeworfen worden und berechtigt, ob es sich nicht um Favuspilze in trichophytischen Herden handele, denen die Eigenschaft, Scutula zu bilden, verloren gegangen sei. Sabouraud behandelt diese Frage eingehend, kommt aber zu dem Schluß, daß es sich um echte Trichophytiepilze handeln müsse, da das Verhalten der Pilze zum Haar durchaus den echten Trichophytiepilzen entspräche. Während bei Favus, wie wir oben gesehen haben, das Haar nicht brüchig wird, sondern als Ganzes ausfällt, bricht dasselbe bei Trichophytien seiner Brüchigkeit wegen ab. Dasselbe geschieht auch stets in den durch Trichophyton faviforme hervorgerufenen Herden. Ferner sind nie Scutula beobachtet worden, und endlich fehlen die Fruktifikationsorgane, die dem Favuspilz zukommen, vollständig.



Fig. 62. Faviformer Trichophyt.

Da nun auch Trichophyton violaceum sich in vieler Beziehung gleich verhält, das ein sicheres Trichophyton ist, so schließt Sabouraud auf die trichophytische Zugehörigkeit der fraglichen Pilze. Für mich ist die Entdeckung der faviformen Pilze nichts weiter als ein neuer Beweis dafür, daß die Verwandtschaft aller hierhergehörigen Pilze eine äußerst nahe ist und alle möglichen Uebergangsformen und Formen, die sich nicht einreihen lassen, existieren und noch gefunden werden, infolge des Polymorphismus und des großen Anpassungsvermögens der Hautpilze an ihre Wirte.

Trichophyton faviforme album.

Die Kultur auf Milieu d'épreuve gleicht dem Wachstyp des Favus im äußeren Aussehen, wächst aber viel schlechter und wird wenig größer als 1 cm. Auf „Milieu Gelose glucosée“ soll sie sich nach Sabouraud auch in anderer Beziehung gut differenzieren lassen. Sie soll drei Zonen bilden, eine faviforme in der Mitte, eine körnige rund um diese und eine der untergetauchten Randstrahlen (Taf. VII, Fig. 30).

Trichophyton faviforme discoides.

Auch hier alle Eigenschaften der Favuskulturen, besitzt Aehnlichkeit im Aeußeren mit Trich. violaceum, ohne violettes Pigment, wächst manchmal flaumig, pigmentlos oder mit bräunlichem Pigment.

Trichophyton faviforme ochraceum.

Die Kultur zeichnet sich durch das Erscheinen kleiner, braungelber Knötchen aus, die von einer schwefelgelben Zone begrenzt sind. Später Flaumbildung mit Ausnahme des Zentrums, das seine Ockerfarbe beibehält.

Besondere Formen der Trichophytie.

1. Barttrichophytie.

Auf Grund von 230 Fällen von Bartflechte, welche Köbner[494] im St. Louis-Hospital in Paris studiert hatte, sprach sich dieser Forscher dahin aus, daß man zwischen einer durch Fadenpilze hervorgerufenen und einer nicht parasitären Sycosis unterscheiden müsse, die erstere sei als fortgeschrittene Stufe des Herpes tonsurans aufzufassen. In der Tat hat sich diese Ansicht als völlig richtig erwiesen, und man teilt heute die Bartflechten allgemein ein in Sycosis parasitaria und non parasitaria und versteht unter der letzteren eine sowohl oberflächlich als auch tiefer auftretende Entzündung der Barthaut, welche wahrscheinlich durch gelbe Staphylokokken verursacht wird. In Frankreich war es Bazin[490], in England Mc. Call Anderson und in Italien Tanturri[495], welche die Existenz einer Sycosis parasitaria behaupteten, während sie von Hebra lange Zeit geleugnet wurde. Kaposi, Ziemssen[499], Michelson[493], Levin[492], Doutrelepont[491], Lesser und andere haben diese in einigen Distrikten häufige, in anderen ungemein seltene Hautkrankheit eingehend untersucht und beschrieben.

Man kann nach Sabouraud bei der Bartflechte eine trockene und eine eiterige Form unterscheiden und die letztere wieder in eine oberflächliche und eine tiefe einteilen.

Der Beginn ist ein typischer Herpesring mit oder ohne Randbläschen. In diesem Stadium kann die Krankheit verharren, sich durch Ringbildung weiter verbreiten und bei sachgemäßer Behandlung rasch abheilen. Aus dieser oberflächlichen Form entwickelt sich aber bei Disposition (schwarze Individuen mit starkem Bart oder reizender Behandlung) die tiefere Form oft ganz plötzlich. Die Haarfollikelwandungen und ihre Umgebung zeigen Neigung zu Eiterbildung. Das ausgeschiedene Exsudat trocknet zu Borken ein und die Affektion macht schnelle Fortschritte in die Tiefe. An einzelnen Stellen entsteht Infiltration mit Knotenbildung (Fig. 51 rechts und Fig. 56). Die Barthaare fallen aus oder hängen lose in der Follikelwandung. Befallen sind besonders Kinn und der an das Kinn grenzende Halsteil (Fig. 55). Besonders häufig werden von dieser Form Leute ergriffen, die Tiere abzuwarten haben.

Histologische Befunde.

Die histologischen Befunde sind von Doutrelepont, Unna, Ullmann[496] und Wälsch[498] eingehend studiert worden. Für die oberflächliche Form fand Unna neben den bekannten Veränderungen an den Haaren und den Wurzelscheiden, Erweiterung der Blutgefäße, Hyperplasie aller zelligen Elemente in Oberhaut und Cutis. Mitosen. Bindegewebezellen vermehrt. Keine Plasmazellen. Typus der einfachen entzündlichen Hyperplasie. Die tiefen knotigen Formen ergeben Uebereinstimmung mit denen der Kerionbildung, aber mit dem Unterschiede, daß das Kerion nach der Peripherie, die Sycosisknoten nach dem Zentrum zu wachsen.

Es kommt von den Follikeln aus zu Infiltration des perifollikulären Gewebes bis ins Unterhautzellgewebe, daran schließt sich Follikeleiterung und Einschmelzung des ganzen Gewebes zu Abszessen. Die Pilze sind meist um den Follikel herumgelagert, und zwar in Sporenform, nach oben verlaufen die Mycelien in der inneren Wurzelscheide, dringen aber auch in die Haarsubstanz ein (Endoektothrix). Auch kommt es meinen Beobachtungen nach vor, daß das Barthaar von den Pilzen hauptsächlich im Haar befallen wird, und zwar von rechteckigen Mycelien. Das Haar ist dann von einem Endothrixhaar nicht zu unterscheiden. Die favusähnlichen Pilze befallen das Haar meistens in der inneren Wurzelscheide und reichen nicht weit nach dem Schaft zu.

Symptome und Verlauf.

Während die oberflächlichen Formen außer Juckgefühl keine Beschwerden verursachen, sind die tiefen Knoten äußerst schmerzhafte Leiden, welche die Patienten psychisch und physisch stark beeinflussen. Der Verlauf ist bei geeigneter Behandlung stets günstig, jedoch kann sich, das habe ich sicher beobachtet, an eine parasitäre Sycosis eine sogen. staphylogene anschließen, insofern muß man die Prognose vorsichtig stellen.

Pilzvarietäten.

Die erzeugenden Pilze sind in bezug auf Varietätenbildung sehr mannigfaltig, nach Mibelli[442], Ullmann[496], Rosenbach[22], Krösing und meinen Erfahrungen können aber dieselben Varietäten die oberflächlichen Formen und tiefe Sycosis erzeugen. Das steht im Gegensatz zu Sabourauds Angaben, der für die mit tiefer Hautentzündung einhergehende Sycosis circinée eine schneeweiße Trichophytonart mit sternförmigen Ausläufern, vom Pferd stammend, fand, für die leichte feuchte disseminierte Hautentzündung eine gelbe gehirnförmige, und für die trockene Form eine rosa Abart. Ich habe auch diese drei Arten hier in Fällen von Sycosis gefunden, aber, wie gesagt, unabhängig vom klinischen Bild. So stammte eine scheibenförmige, rostbraun bestaubte Kultur von einer äußerst schweren Sycosis parasitaria. Die Knoten wurden für bösartige Neubildungen gehalten und operativ entfernt. Eine schneeweiße Kultur stammte gleichfalls von einer tiefen Hautentzündung. Sehr häufig findet man hier (Hamburg) den Kerionpilz bei Sycosis, also einen favusähnlichen Pilz.

2. Trichophytia disseminata.

Diese Form kann sich aus der zirkumskripten entwickeln.

Nach Kaposi[509] soll die Erkrankung durch feuchte Wollwäsche akquiriert werden, auch durch solche, die lange in den Läden gelegen hat und ungewaschen auf den Körper gezogen wird.

Gewöhnlich entstehen ganz akut über einen großen Teil des Körpers so dichte Effloreszenzen, daß man ein akutes Exanthem vor sich zu haben glaubt. Bei genauer Betrachtung bemerkt man, daß es sich um kleinste rote Papeln handelt, die auf ihrem Zentrum ein Schüppchen tragen. Die Papeln vergrößern sich und verwandeln sich dann durch zentrale Abheilung und peripheres Wachstum zum

Teil in typische Ringe. Brust, Rücken, Oberschenkel und Arme sind am meisten befallen. Nach KAPOSI soll die Affektion auch auf den behaarten Kopf übergehen können. Verlauf ist günstig, aber oft dauert es Wochen, bis vollständige Heilung eintritt.

Die Krankheit ist in südlicheren Ländern häufiger als in nördlich gelegenen. Indes habe ich sie hier in Hamburg einmal beobachtet, und zwar bei einem Falle, der als seborrhoïsches Ekzem diagnostiziert war. In Leipzig habe ich sie in der LESSERschen Klinik vor Jahren häufiger gesehen. Von vielen Dermatologen, z. B. UNNA, wird das Vorhandensein dieser Krankheit überhaupt in Abrede gestellt. Sie hat in der Tat große Aehnlichkeit mit seborrhoïschem Ekzem und Pityriasis rosea, indessen gelingt es bei eifrigem Suchen, Pilze mikroskopisch zu finden und auch zu kultivieren. In dem einen Fall, den ich kulturell untersucht habe, fand sich ein Ektosporen in großer Menge produzierender Pilz, braune bestaubte Sonnen bildend.

Nach Dauerbädern wurden von JACOBI & KÜSTER*) Pilzerkrankungen der Haut beschrieben, die wahrscheinlich durch Trichophytiepilze erzeugt werden. Eine genauere Bestimmung der Pilzvarietät läßt sich aus den Beschreibungen nicht ermöglichen.

3. Eccema marginatum.

Die erste genauere Beschreibung dieser Erkrankung stammt von DEVERGIE[501] und BÄRENSPRUNG[500] (1854 und 1855). Letzterer entdeckte die Pilze und nannte die Affektion Herpes inguium. HEBRA[502] (1860) leugnete, wie heute noch UNNA und BESNIER, ihre Pilznatur zuerst und nannte sie deshalb Eccema marginatum, später gab er ihre parasitäre Natur zu. Den Beweis, daß Eccema margin. und Herpes tonsur. durch identische Pilze erzeugt werden, erbrachte KÖBNER 1864 durch Impfungen am eigenen Körper.

Die Krankheit, die sehr wenig kontagiös ist**), kommt häufiger bei Männern als bei Frauen vor, und besteht in einer scharfrandig abgegrenzten, wallartig abfallenden, kreisförmigen Affektion an denjenigen Teilen der inneren Oberschenkel, die den Genitalien gegenüberliegen. Ebenso werden die Hinterbacken um den Anus herum befallen. Diese Form heilt im Zentrum nicht aus, wie die gewöhnlichen Ringe des Herpes tonsurans. Die Oberfläche ist rötlichgelb exkoriiert und mit Blasen oder Pusteln besetzt, welche sich nach dem Abkratzen mit Borken bedecken.

Die Ausbreitung geschieht gewöhnlich so, daß von vorn her die Erkrankung nach der Umgebung des Anus schreitet und von hier aus über die hintere Schenkelfläche nach dem Stamme übergreift. Besonders leicht und hartnäckig werden Hautstellen ergriffen, welche mit anderen in innigem Kontakt stehen, wie Scrotum und Oberschenkel, Brust und Mamma, Achselhöhle, Hängebauch und Schenkel.

Subjektiv wird über heftiges Jucken geklagt. Die Krankheit ist oft schwer therapeutisch beeinflußbar und dauert über Jahrzehnte. Ihr Wesen besteht, wie WÄLSCH[505] zweifellos festgestellt hat, in dem gleichzeitigen Auftreten eines Eccema intertrigo und eines Herpes tonsurans. Den Pilz fand WÄLSCH in keiner Weise von Pilzen anderer trichophytischer Lokalisation verschieden, er zeigte aber entsprechend

*) Archiv, Bd. 84.

**) Eheleute werden nicht einmal angesteckt, wenn der eine Teil mit Ecz. margin. behaftet ist.

dem eigenartigen Terrain, dem er entstammte, gewisse Eigentümlichkeiten. Er bildete nach einer Woche einen flachen Rasen mit zentraler Erhebung und graurosa Bestaubung, die übrigen Teile des Rasens zeigten grünlichgelbe Verfärbung.

Sabouraud[503] hat neuerdings darauf hingewiesen, daß Leute, die stark schwitzende Füße haben und ein intertriginöses Eccem der Zwischenzehenteile, fast immer auch Eccema marginatum an anderen Stellen aufweisen.

Er fand einen typischen Pilz (Epidermophyton inguinale), der zweifellos mit dem von Wälsch gezüchteten identisch ist. In der Kultur treten sehr reichlich kolbige, sehr charakteristische Spindelsporen auf und Neigung zur Entartung des Mycels.

4. Nägelerkrankungen.

Die Onychomycosis trichophytina wurde von Kaposi[509] (1853), Meissner[510] (1853) und Virchow[513] (1856) in den Nägeln Trichophytiekranker beobachtet. Nach Pellizarri[511] erkranken 13 Proz., nach Arnozan & Dubreuilh[506], die die Statistik in ihrem ausgezeichneten Werk eingehend behandeln, 8,8 Proz. aller Trichophytiekranken an dieser Nagelaffektion. Nach anderen Autoren ist es eine äußerst seltene Krankheit (Anderson[507] und White[488]). Dubreuilh[508] meint, daß sie leicht übersehen wird.

Die Krankheit entsteht primär oder durch Fortpflanzung vom trichophytiekranken Handrücken aus.

Durch Pflege malträtierte Nägel sind besonders disponiert (Collas, Purser). Auch nach Operationen an den Nägeln wird die Krankheit beobachtet. Nach Unna geht Ekzem der Nägel vorher. Es existiert auch diese Onychomykose ohne Beteiligung des übrigen Körpers (Meissner).

Man unterscheidet 3 verschiedene Formen: In der ersten sind 2 Schichten vorhanden, eine harte, elfenbeinartige und eine weiche hollundermarkartige (Folge: Querkrümmung), die zweite Form zeigt Loslösung und Zerstörung des Nagels, die dritte Verdünnung des Nagels, auch Verkürzung. Nur großsporige Pilze sind bis jetzt bei der Affektion gefunden worden: Trichophyton acuminatum, violaceum und pseudocrateriforme.

Der Verlauf ist äußerst chronisch, 30 Jahre und länger wurde das Bestehen des Leidens beobachtet, indes kommen auch Spontanheilungen vor (Dubreuilh).

5. Tropische Formen.

Die am längsten bekannte Form ist Tinea imbricata, welche eingehend zuerst von Patrick Manson[519] beschrieben wurde. Charakteristisch sind Ringe besonders auf dem Rücken, der Brust, dem Bauch und den Schultern, „deren schwache Krümmung auf ein weit entferntes Zentrum hindeuten und deren Schuppen dachziegelförmig übereinanderliegen“. Die unter diesen Schuppen gelegene Haut ist heller gefärbt, als die zwischen den Herden. Die Krankheit befällt den ganzen Körper mit Ausnahme des behaarten Kopfes, überhaupt werden Haare im Gegensatz zu Trichophytie nicht befallen. Sie kommt sehr häufig auf den Inseln des Malayischen Archipels zur Beobachtung. Es finden sich aber auch ähnliche Affektionen bei Greisen (Sabouraud) in Europa. Nach Koch[517] ist diese Erkrankung auf

den Südseeinseln außerordentlich häufig, manchmal sind fast alle Bewohner des Dorfes ergriffen.

Die Pilze sind nach SABOURAUD[520] in den Schuppen sehr zahlreich und von Trichophytiepilzen nicht zu unterscheiden. Gewebsschnitte aus der UNNAschen Sammlung zeigten mir massenhaft Fäden mit Zerfall in rechteckige Sporen, die Schnitte durch Agarkulturen des selben Ursprungs lassen Pilzelemente erkennen, die den Ektosporen nach zu urteilen zu den großsporigen Trichophytien gehören. Von den aspergillusähnlichen Fruktifikationen TRIBONDEAUS habe ich nichts gefunden. Eine genaue geschichtliche Uebersicht findet sich in KRAMERS Werk „Die Samoainseln". Bemerkenswert sind besonders die Befunde von TRIBONDEAU, der in den Jahren 1899—1903 den Pilz eingehend studierte.

Er fand Fruktifikationsorgane von Aspergilluscharakter und nannte den Pilz Lepidophyton. WEHMER, der Präparate von TRIBONDEAU erhielt, bestimmte aus den Konidien den Pilz als eine neue Aspergillusart. Indessen konnte NIEUWENHUIS, dem frisches Material in Java zu Gebote stand, die Befunde TRIBONDEAUS nicht bestätigen, vielmehr fand er einen trichophytonähnlichen Pilz. Auch die neuesten eingehenden Studien CASTELLANIS ergeben keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein von Aspergilluspilzen in den Schuppen, so daß man diese Befunde wohl als zufällige Verunreinigungen in den dicken Schuppen-Auflagerungen betrachten kann. Da in den Tropen alles schimmelt, so wäre es wunderlich, wenn solche auserwählt günstige Brutstätten für banale Schimmelpilze von diesen verschont blieben. CASTELLANI[514] (1908) unterscheidet jetzt folgende Haupttypen von tropischen Trichophytien:

1) Tinea cruris (Dhobiekrätze),
2) Tinea albigena,
3) Tinea Sabouraudi,
4) Tinea imbricata,
5) Tinea intersecta,
6) Tinea nigro-circinata.

1. Tinea cruris (Dhobie itch, Tinea inguinalis) ist eine chronische Krankheit, die große Aehnlichkeit mit Eccema marginatum hat, auch dessen Prädilektionsstellen heraussucht. Im Gegensatz zu diesem ist sie hervorragend contagiös und wird durch die Wäsche (Dhobie = eingeborener Wäscher) übertragen.

Man kennt zwei Varietäten:

1) Trichophyton cruris CASTELLANI in 98 Proz.
2) Trichophyton Perneti in 2 Proz.

Bei frischen Fällen gelingt der Pilznachweis leicht, schwer in veralteten. Große Sporen $3^1/_2$—$4^1/_2$ μ, breite Mycelien.

Kulturen gelangen, sind aber schwierig zu erhalten. Tierübertragungen schlugen fehl.

Der PERNETische Pilz wächst schneller und bildet andere rosa Kulturen.

2. Tinea albigena. Trichophytie der Hand- und Fußteller verursachend, verläuft ebenfalls sehr chronisch und führt zur Depigmentation der Haut. Der Erreger ist Trichophyton albiscicans, ein großsporiger Pilz, langsam wachsend, mit pulveriger Oberfläche (NIEUWENHUIS[518] 1907).

3. Tinea Sabouraudi wurde von Sabouraud zuerst bei Patienten beobachtet und beschrieben, die aus Indo-China, Japan und Tonkin zurückkehrten. Castellani sah einige Fälle in Ceylon.

Erkrankung beginnt mit erythematösen Flecken, die mit pityriasisähnlichen Schuppen bedeckt sind und mit der Zeit unvollständige Kreise bilden. Juckreiz. In chronischen Fällen Verdickung der Haut mit Lichenifikation. Heilt in den Tropen schwer, verschwindet in Europa von selbst, Pilz nicht gezüchtet.

4. Tinea imbricata, „Gune" (= Haut), Impfungen von Manson & Castellani vorgenommen, Inkubation 7 und 10 Tage. Brauner Fleck. Haut in der Mitte platzt und es bildet sich ein Kreis mit seidenpapierartigen Schuppen. So geht es peripher weiter. Blut zeigt vermehrte Eosinphilie und auch Anämie.

Der Pilz Trichophyton Mansoni ist sehr reichlich in der Läsion vorhanden, er ist ein echter Trichophyt und nicht, wie Tribondeau durch Verunreinigungen getäuscht annahm, ein Aspergillus.

5. Tinea intersecta. Ceylon, Singhalesen, Tamilen. Zuerst von Castellani beschrieben. Dunkelbraune Flecken leicht erhaben, runzelig. Es entstehen Sprünge, so daß weiße Streifen sichtbar werden. Niemals Ringbildung.

Der Pilz wächst zwischen der oberflächlichen und tiefen Schicht und ist im Gegensatz zu Pityr. vers. nur auf der inneren Seite der Schuppen zu finden. Nur selten Sporenbildung, Mycel reichlicher vorhanden, aber nicht so massenhaft wie bei Tinea imbricata.

Pilz ist bisher nicht gezüchtet.

6. Tinea nigro-circinata. Zwei Fälle von Castellani beschrieben, Singhalesen betreffend. Kreise mit dicken, erhöhten, roten krustösen Rändern, die eingeschlossene Haut von schwarzer Farbe, viel dunkler als die gesunde.

Pilz mikroskopisch ein echter Trichophyt. Züchtungsversuche mißlangen.

Krankheit ist therapeutisch leicht zu beeinflussen.

Seltene Formen.

1. Trichophytie der Schleimhäute.

Einen primären Fall dieser Art hat Alessandro Giletti [523] (1895) bei einem 24-jährigen Advokaten aus Turin beobachtet. Harter Gaumen, Innenseiten der Backen und ein Teil der Unterlippe war befallen. Heilung trat nach längerer Zeit ein. Uebergreifen der Erkrankung auf die Mundschleimhaut von Gesichtsherden her hat Stern [525] zweimal gesehen und beschrieben. Im einen Fall ließ sich die direkte streifenförmige Fortsetzung von einem Kinnring bis zum Frenulum verfolgen, im anderen ging die Affektion auch vom Kinn aus und setzte sich auf die Wangenschleimhaut fort. Ringform im ersten, mit Bläschen besetzte Platte im zweiten Falle. Pilzelemente waren nur spärlich vorhanden. Weitere Fälle wurden von Robinson, Morris und Sabouraud beobachtet.

2. Herpes tonsurans pemphigodes und ekzemartige Formen.

Man hat bei Impetigo contagiosa vielfach von Fadenpilzbefunden berichtet. Es ist möglich, daß es sich in solchen Fällen um Tricho-

phytia vesiculosa gehandelt hat, die dem Impetigo gleiche Affektionen verursachen kann. Die Beschwerden sind aber beträchtlicher, als bei Impetigo und die Blasen größer, ja sie können sogar an Pemphigus erinnern. In solchen Fällen ist die Haut ödematös, und es besteht beim Ausbruch des Exanthems Fieber.

Auch ekzemartige Erkrankungen werden durch den Pilz des Trichophyton tonsurans verursacht. So beobachtete HEBRA [524] eine derartige Dermatomycose bei jungen, blutarmen Mädchen mit Lokalisation auf beiden Seiten des Halses, den Kniekehlen und Ellenbogen. Auch UNNA hat eine hierher gehörige Form im Eppendorfer Krankenhaus beobachtet und beschrieben. Es werden Kontaktflächen befallen, besonders Inguinal- und Achselgegend. Es kommen Herde von der Ausdehnung zweier Handflächen vor. Die Affektion breitet sich im Gegensatz zu Eccema marginatum rasch aus und zeigt keinen scharfen Rand. Der gezüchtete Pilz ist der Beschreibung nach ein favusähnlicher Trichophyt. Daß seborrhoïsches Ekzem unter Umständen nicht von Trichophytia corporis zu unterscheiden sein kann, ist schon oben bemerkt. In einem Abszeß endlich haben AUCHÉ & LE DANTEC [522] (1894) einen Pilz gefunden, der zu den Botrytisarten gezählt werden muß.

3. Trichophytie der Wimpern.

In England und Italien häufiger beobachtet, ist diese Erkrankung in Frankreich und Deutschland sehr selten. Erzeugende Pilze: Trichophyton pseudocrateriforme, Trichophyton violaceum und gypseum.

4. Trichophytie im Gehörgang.

BUR [522a] hat Affektionen des äußeren Gehörganges beschrieben, die im Anfang einen furunkuloseartigen Charakter zeigten und mit hämorrhagischen Phlyktänen einhergingen. Es fanden sich verschiedene Hyphomyceten, auch Trichophyten. Die ältere Literatur weist auch einige ähnliche Befunde auf (s. S. 34).

Trichophytie der Tiere.

Wie wir schon mehrfach betont haben, besitzt die Trichophytiekrankheit der Tiere ein besonderes hygienisches Interesse, weil sie die Hauptquelle der Ansteckung für den Menschen darstellt; dieses Interesse steht im Vordergrund, während das wirtschaftliche wegen der relativen Ungefährlichkeit der Krankheit für Tiere erst in zweiter Linie kommt.

Die Trichophytie der Tiere ist eine häufige Krankheit und tritt mitunter in großer Ausbreitung, besonders unter den Rinderherden und Pferdebeständen auf. Dann sind natürlich in solchen Distrikten ausgebreitete Trichophytieerkrankungen unter den Menschen die unausbleibliche Folge. So beobachtete FEHR [529] 1840 zu Andelfingen in der Schweiz, daß der größte Teil der Einwohner eines Dorfes von flechtenkranken Rindern angesteckt wurde, BAZIN [526] (1853) sah Trichophytie bei vielen Kavalleristen, die von ihren Pferden infiziert worden waren und 1840 waren nach PAPA [532] viele hundert Pferde in Savoyen an einer ansteckenden Flechte krank. Er beobachtete häufige Uebertragungen auf Menschen während dieser Epidemien.

In den Städten sind es hauptsächlich Katzen und Hunde, welche von Trichophytie befallen werden und ihren Hautausschlag auf Kinder übertragen, die mit ihnen in nähere Berührung kommen, z. B. beim Füttern und Spielen.

Das klinische Bild bei der Trichophytie der Tiere ist nicht minder mannigfaltig, als beim Menschen. Es kommen Ringbildung, einzelne kahle Flecke mit und ohne Schuppenbildung, allgemeiner Haarausfall, eiternde oberflächliche und tiefe Formen, Borken und Krustenbildung von sehr verschiedener Ausdehnung und Farbe zur Beobachtung.

Ueber Microsporon canis, tigris und equi haben wir schon gesprochen, es erübrigt noch einige Worte über die bei anderen Tieren auftretenden Trichophytien zu sagen. Beim Rind entstehen meist am Kopf und Hals, seltener über den Körper verstreut runde, kahle oder Haarstümpfe in geringer Zahl enthaltende Flecke, die sich peripherwärts vergrößern, mit anderen ineinander laufen und sich später bei stark behaarter Haut mit dicken Borken, bei feinbehaarter Haut nur mit Schuppen oder dünnen Auflagerungen bedecken. Die Haare stecken, weil es sich um eiternde Formen handelt, nur lose im Follikel und fallen von selbst aus.

Im Beginn handelt es sich nach Zürn um gruppenweise zusammenstehende Bläschen, die eine schmutzig hellrote oder gelbliche, übelriechende Flüssigkeit absondern. Unter der Borke findet oft Abheilung statt. An anderen Stellen kommt es zu Geschwürbildung mit starker Verdickung der Haut. Das Juckgefühl soll bei den verschiedenen Rassen verschieden stark ausgeprägt sein. Die Dauer der Erkrankung beträgt gewöhnlich wenige Wochen, doch treten bei reizender Behandlung, Scheuern und Reiben, leicht Rezidive in der Peripherie der primären Stellen ein, so daß sich das Leiden sehr in die Länge ziehen kann.

In den Läsionen finden sich großsporige Pilze, die zu den Ektosporen tragenden Trichophytievarietäten gehören. Nach Zürn kommen die Pilzfäden sowohl im Haare als auch außerhalb desselben und auch auf der Epidermis vor.

Bei Kälbern habe ich einen favusähnlichen Pilz aus trichophytischen Läsionen gewonnen; hier waren die Oidienketten hauptsächlich um die Haarwurzel herum angeordnet. Bei Rindern und Pferden habe ich früher die Pilze auch stets im Haar nachgewiesen. Es wird sich meist um Endoektothrixarten gehandelt haben.

Bei Saugkälbern tritt die Affektion meist in der Umgebung des Mauls auf und wird mit dem Namen Teigmaul oder Maulgrind bezeichnet. Hahn[531] ist es 1861 gelungen, die Pilze des Trichophyton bei dieser Krankheit in den Auflagerungen an den Lippenrändern nachzuweisen.

Bei Pferden finden sich seltener Borken, meist nur Schuppen. Die Herde sind kreisrund und befinden sich auf dem Rücken, auf der Kruppe und in der Flankengegend, seltener am Kopf. Dunkel gefärbte Tiere sollen stärkere Affektionen erwerben als hellgefärbte oder weiße. Bei ihnen werden heftigere Eiterungen und auch dickere Borken bemerkt, die sich im Gegensatz zum Favus nach außen wölben. Nach Abheilung tritt zunächst Kahlheit der ergriffen gewesenen Stellen ein, die aber mit der Zeit verschwindet, im Gegensatz zu Favus, bei dem bleibende Kahlheit entsteht.

Bei Pferden kommt auch eine klinische Form der Trichophytie vor, die mit der Peladoïde der Kinder Aehnlichkeit hat. Le Calvé & Malherbes[528] haben als Erzeuger dieser Krankheit einen Pilz gefunden, den sie der Kleinheit aller Dimensionen wegen als Trichophyton minimum bezeichnen. Bodin, der die Kulturen untersuchte, fand die Pilze mit seinem Microsporon equi, dem Erzeuger des Herpes contagiosus der Füllen, identisch.

Beim Hund sind besonders Kopf, Lippen und Pfoten von der Flechte befallen, auch kommen Formen vor, die an Area Celsi erinnern. Als erzeugende Pilze wurden Microsporon und echte Trichophytiepilze beschrieben.

Bei Katzen kommen sehr häufig, wenigstens in Hamburg, Trichophytien zur Beobachtung. Gesicht, Nase und Ohren sind zuerst und am stärksten befallen, dann die Pfoten. Der übrige Körper bleibt meist frei. Ich habe eine flaumige und eine gehirnförmige Varietät aus Katzentrichophytie züchten können.

Auch bei Kaninchen habe ich im vorigen Winter Trichophytie beobachtet mit Uebertragung auf einen Erwachsenen und ein Kind. Es handelte sich um eine echte Trichophytievarietät.

Bei Schafen soll auch Trichophytie vorkommen unter dem Bilde eines kleienartigen Ausschlages am Halse, an der Brust und den Schultern, ferner bei Schweinen, Ziegen und Geflügel. Eigene Erfahrungen stehen mir hierüber nicht zu Gebote.

Toxine, Immunität und Allergie (Allergesie).

Daß Trichophytiekulturen in ihren Nährböden Toxine bilden und daß ihre Leibessubstanzen für Versuchstiere sehr toxisch sind, wissen wir aus der Arbeit Calderones[541] (1899). Die ersten Versuche über

Allergie stammen von PLATO[542] 1902. Er stellte aus alten Trichophytiekulturen ein Trichophytin her und impfte mit diesem Trichophytiekranke. Das Trichophytin stammte von Kulturen, die aus tiefer Bartflechte gewonnen waren. Es stellte sich nun die interessante Tatsache heraus, daß nur Patienten mit tiefer Sycosis örtlich und auch allgemein reagierten, während bei an oberflächlichen Herden Erkrankten keine Reaktion auszulösen war. Mit Favuskulturen gelang es nicht, eine ähnlich wirkende Substanz (Favin) darzustellen. Nach NEISSERS Ansicht war eine heilende Wirkung der Trichophytinimpfung bei den Sycosispatienten unverkennbar. TRUFFI[543] nahm zwei Jahr später die Versuche PLATOS, der inzwischen gestorben war, wieder auf und bestätigte seine Resultate und erweiterte die Versuche. Er filtrierte das Trichophytin und fand das Filtrat wirksam, hitzebeständig und in Alkohol löslich. Oberflächliche Trichophytieherde reagierten auch, wenn sie künstlich durch Crotonöl gereizt wurden. Die Reaktion am Impforte war stärker als die am primären Pilzherd, der therapeutische Wert unbedeutend. Auch aus anderen Trichophytiepilzen und Mikrosporiepilzen ließen sich Stoffe herstellen, die ähnliche, wenn auch schwächere Ueberempfindlichkeit am Orte der Impfung ergaben. CITRON 1905 impfte Versuchstieren Mäusefavus-, Menschenfavus-, Mikrosporie- und Trichophytiekulturen intraperitoneal. Die von SABRAZÈS (1893) und BUKOWSKI (1900), S. 74 beschriebene Pseudotuberkulose trat bei allen Versuchstieren ein (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen). Im Lymphsack des Frosches war reichliche Phagocytose der eingebrachten Pilze zu erkennen. CITRON[37] nimmt ein mechanisches Moment und ein Endotoxin an, die die Reaktion auslösen. Durch intraperitoneale Injektion abgetöteter Kulturen gelang teilweise eine Immunisierung, Präzipitine waren nachweisbar, der Nachweis von Agglutininen mißlang. Die PLATOschen Versuche konnte CITRON nicht bestätigen.

Einen sehr großen Fortschritt in der Lehre von der Immunität der Dermatomykosen bedeuten die 3 Jahre später erschienenen Arbeiten von BLOCH[535–537]. Dieser Forscher erkannte, daß die Impfmethoden PLATOS, TRUFFIS und CITRONS ungeeignet waren, um die Immunitätsfragen zu bearbeiten. Er verwandte statt der für Hautpilze ungeeigneten Peritoneal- und Subkutan-Methode die Kutanimpfung (s. S. 66) und kam sofort zu höchst wichtigen Resultaten, die auch in der Folge zum größten Teil bestätigt wurden. Die Zusammenfassung seiner Resultate ist so wichtig, daß wir hier im Auszug das Wesentlichste wiedergeben wollen.

1) Es gibt Trichophytiepilze, die bei kutaner Impfung regelmäßig das typische Krankheitsbild hervorrufen.

2) Sämtliche Impftiere sind nach einer Infektion gegen weitere Impfung mit demselben Stamm immun für ihre ganze Hautoberfläche.

3) Diese Immunität ist nicht artspezifisch, kulturell fern voneinander stehende Pilze verhalten sich ebenso immunisierend wie der Impfstamm.

4) Auch der Mensch erlangt wahrscheinlich Immunität nach Ueberstehen einer tieferen Trichophytie.

5) Beim Menschen erzeugt jede tiefere Trichophytie eine erhöhte Empfindlichkeit (Allergie), die sich darin kundgibt, daß er gegen die kutane Einimpfung des Filtrats von alten Pilzbouillonkulturen mit

der Bildung einer Papel reagiert. Diese Allergie scheint eine langdauernde zu sein.

6) Auch die Allergie ist nicht artspezifisch, sie deutet somit auf eine gewisse Verwandtschaft morphologisch weit auseinander liegender Arten (Achorion und Trichophyton) hin.

7) Immunität und Ueberempfindlichkeit zeigen, daß die Gruppe des Achorion Quinckeanum den eigentlichen Trichophytiepilzen viel näher steht, als dem echten Favuserreger.

In einer ein Jahr später erschienenen Arbeit, die er gemeinsam mit Massini[536] gemacht hat (1909), berichtet Bloch über die Tatsache, daß transplantierte Hautläppchen eines Ueberempfindlichen (Bloch hat an sich selbst die Impfung gemacht und die Stückchen transplantiert), die Eigenschaft der Ueberempfindlichkeit eine Zeitlang bei dem Normalen, bei welchem die Transplantation ausgeführt wurde, beibehalten. Die Haut des Transplantierten wird nicht überempfindlich durch die Transplantation. Dies Experiment beweist, daß diese allergische Reaktion bei Trichophytie eng an die lebende Zelle gebunden ist.

Auch die therapeutische Seite der Trichophytieimpfung hat Bloch neuerdings in Angriff genommen. Er impfte einen Patienten, der an einer schwer therapeutisch zu beeinflussenden Sycosis parasitaria litt, aus therapeutischen Gründen mit einem Pilz der Achorion-Quinckeanum-Gruppe. Am 5. Tage mit dem Beginn der Impfreaktion am Orte der Impfung besserte sich der Sycosisherd und heilte in kurzer Zeit. Ich kann diese Beobachtung Blochs durch einen Fall schon heute bestätigen:

Mir wurde ein Viehtreiber mit großen herpetischen Ringen am Oberarm zugeschickt zur Kulturbestimmung. Es handelte sich um einen favusähnlichen Pilz. Ich impfte sofort kutan mit Achorion Quinckeanum und erhielt genau nach 5 Tagen die erste Impfreaktion, nach 7 Tagen drei kleine Scutula. Vom 5. Tage an trocknete die stark nässende primäre Affektion ein und fing an zu schuppen. Die tiefe Röte verlor sich schnell und nach 10 Tagen war die große Affektion zum Erstaunen des Hautarztes (Dr. Delbanco) völlig abgeheilt, ohne Anwendung irgend weiterer pilztötender Mittel. Die Impfläsion ließ sich rasch durch Traumaticin-Chrysarobin beseitigen. Es scheint als ob diese Allergesiebehandlung eine Rolle in der Zukunft der Therapie der Dermatomykosen spielen wird.

Auch C. Bruhns & A. Alexander[540] (1910) haben die Blochschen Immunitätsexperimente an einer großen Anzahl von Impftieren (90 Meerschweinchen) nachgeprüft und zum größten Teil seine Angaben bestätigt, dagegen fanden sie bei anderen von ihnen selbst gezüchteten Pilzstämmen nur eine relative Immunität. Auch eine durch Trichophyton gypseum erzeugte Trichophytie des Menschen machte seinen Träger nicht immun. Es gelang nach 6 Monaten mit demselben Stamm eine Impfung. Der Trichophytonpilz, von dem die Impftrichophytie stammte, war einer „mäßig oberflächlichen“ Form entnommen, Blochs Stämme waren aus tiefen Herden gezüchtet. Die Differenz beziehen Bruhns-Alexander wohl mit Recht auf diese verschiedene Provenienz und schließen daraus, daß es bei der Pilzinfektion erst gewisser Begleitumstände bedarf, unter denen die entzündliche Infiltration die Hauptrolle zu spielen scheint, um die Zellen des Organismus, resp. der Haut in dem Sinne umzustimmen, daß

eine volle Immunität gegen erneute Trichophytieinfektion zustande kommt.

Amberg[534] untersuchte 131 Personen mit der Trichophytin-Kutanreaktion. 9 reagierten positiv, 8 von diesen hatten früher Trichophytien durchgemacht, einer Dhobie itch (s. S. 106). In 4 Fällen ergab die Anamnese nichts, aber die Reaktion war positiv. Lag die Infektion lange zurück, so war keine Reaktion vorhanden, oder trat spät auf oder ging bald zurück. Diagnostisch ist besonders der negative Ausfall der Reaktion beweisend.

Zu wesentlich anderen Resultaten kamen Bruck & Kusonoki[538] in der Neisserschen Klinik. Sie stellten ihr Trichophytin aus Trichophyton gypseum und cerebriforme, Originalkulturen von Sabouraud, her. Bereitung: 3-proz. Maltose-Fleischbouillon nach Beimpfung 2—3 Monate bei Zimmertemperatur stehen lassen. Die Flüssigkeit wird dann 15 Minuten geschüttelt. 8 Tage vor dem Schütteln wurde die gewachsene Pilzdecke unter die Flüssigkeitsoberfläche geschoben. Dann wird durch steriles Papierfilter filtriert, auf Sterilität geprüft und bis zu 0,3 Proz. Karbolsäure zugesetzt. Mit diesem Trichophytin gelangen Kutisreaktionen nach Pirquet nie, wohl aber bei der intrakutanen Methode, bei der sowohl bei tiefen wie bei oberflächlichen Trichophytien typische starke Reaktionen ausgelöst wurden. Intensiver war die Wirkung bei tiefen Trichophytien. Die therapeutische Wirkung war bei tiefen Trichophytien unverkennbar. Die Pilze selbst wurden nicht beeinflußt, sondern es handelt sich um eine spezifische Heilwirkung auf das kranke Gewebe.

Diagnose der Mikrosporie und der Trichophytie.

Kopferkrankungen.

Die Mikrosporie schnell erkennen und sie von der Trichophytie der behaarten Kopfhaut zu unterscheiden, hat bei der großen Kontagiosität derselben einen großen praktischen Wert.

Für Mikrosporie spricht die eigenartige Beschaffenheit der betroffenen Haarpartien (Pityriasis alba), die charakteristischen Haarstümpfe, die Entzündungslosigkeit, wenigstens im Anfang; für Trichophytie die glatte Beschaffenheit der erkrankten Bezirke, die dunklen Punkte unter dem Hautniveau oder die kurz über demselben abgebrochenen dicken, dunklen Haarstümpfe. Ebenso sprechen entzündliche Formen gleich bei Beginn für Trichophytie. Sehr schwer kann die klinische Unterscheidung zwischen Kerion bei Mikrosporie und Kerion bei Trichophytie sein. Hier entscheidet die Anamnese und das Mikroskop.

Mikroskopische Diagnosen aus Haarschuppen und Haaren, ohne daß man den Patienten zu sehen bekommt, kann nur der Geübte stellen. Auf die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen den Microsporonhaaren und den Haaren bei Microsporoides ist S. 103 hingewiesen.

Bei den Schülertrichophytien findet man dann keine Pilze in den Haaren, wenn man die zu untersuchenden Haare nicht auszuwählen versteht. Die langen Haare sind frei von Pilzen, die Schuppen enthalten auch nur wenig Mycelien, die Brutstätten der Pilze sind die Haarstummel, die man mit der Pinzette hervorholen und gleichsam ausgraben muß. Sind Hautherde vorhanden, so ist natürlich die Diagnose erleichtert. Jene Formen der Kopftrichophytie mit glatter Haut werden leicht mit Area Celsi verwechselt. Genaue mikroskopische Untersuchung ist hier notwendig. Dasselbe gilt von impetiginösem Ekzem der Kopfhaut, das manchmal ohne mikroskopische Untersuchung von feuchten Formen der Trichophytie nicht zu unterscheiden ist.

Ueber Unterscheidung von Favus s. S. 78.

Barttrichophytie.

Die Barttrichophytie, besonders im späteren Verlauf, hat Aehnlichkeit mit Kokkensycosis. Ringe, die im Anfang bei Barttrichophytie vorhanden

sind, fehlen bei der kokkogenen Form. Das akute Auftreten spricht für Trichophytie, ebenso die heftige Entzündung, tiefe Infiltrate und Kerionbildungen. In letzter Instanz entscheidet das Mikroskop.

Auch knotig-ulzeröses Syphilid kann mit Sycosis parasitaria verwechselt werden, indes sind die Sycosisknoten von weicherer Konsistenz.

Körpertrichophytie.

Zwischen Trichophytia circumscripta und seborrhoischem Ekzem besteht oft eine große Aehnlichkeit. Es gibt auch Fälle, wo auf dem Boden des seborrhoischen Ekzems sich der Trichophytiepilz ansiedelt. Meist tritt das seborrhoische Ekzem in größerer Verbreitung auf und befällt den Kopf in höchst charakteristischer Weise.

Der Ring bei Seborrhöe hat keine steil abfallenden Ränder, keine Bläschen, keinen roten Hof und ist flacher. Die Farbe ist auch bei Trichophytie lebhafter, kirschrot, während sie beim seborrhoischen Ekzem gelblichrosa zu sein pflegt. Schuppen sind bei Trichophytie leicht, bei Ekzem schwer zu entfernen. Alle diese Momente aber können täuschen und oft kann nur eine Entscheidung durchs Mikroskop erbracht werden. Eine gewisse Aehnlichkeit besteht auch mit circinärem Syphilid; hier ist aber das atrophische Zentrum des Ringes eingefallen und das umgebende, meist vorhandene Infiltrat von bräunlicher Färbung. Mit Psoriasis wird die Affektion kaum verwechselt werden, davor schützt die Lokalisation der Psoriasis und die andere Beschaffenheit ihrer Schuppen. Favus und Trichophytie können in vielen Fällen nicht auseinander gehalten werden, wenn nicht Scutulumbildung vorhanden. Hier muß Kultur und Tierversuch zur Diagnose der Varietät herangezogen werden.

Herpes tonsurans disseminatus wird besonders mit Pityriasis rosea und seborrhoischem Ekzem verwechselt. Riehl behauptet bekanntlich die Identität der Pityriasis rosea mit Trichophytie, und in der Tat ist die Aehnlichkeit beider Affektionen eine auffallende. Bei Pityr. rosea soll sich häufig ein monatelang bestehender Primitivfleck finden, auch der Verlauf entscheidend sein. Das Mikroskop wird kaum zur Entscheidung herangezogen werden können, da der Nachweis der Pilzelemente bei dieser Trichophytieform schwierig ist. Das Kulturverfahren (in situ) ist in jedem Falle entscheidend. Die Differentialdiagnose zwischen seborrh. Ekzem und disseminierter Trichophytie ist dieselbe wie bei der zirkumskripten Form. Roseolae syphiliticae haben ebenfalls Aehnlichkeit mit Trichophytia disseminata, indes fehlt hier die zentrale Schuppe im Anfang und die Schuppenbildung im Verlauf, ferner auch das Juckgefühl, das bei Trichophytie sehr ausgeprägt ist, und endlich ist die Roseola sehr gleichartig, die Trichophytie mehr polymorph (Ringbildung neben Papeln).

Eccema marginatum hat Aehnlichkeit mit intertriginösem Genitalekzem und Erythrasma.

Die Verwechselung mit gewöhnlichem Genitalekzem ist häufig. Bei Ekzem ist der Uebergang in die gesunde Haut diffuser, bei Marginalekzem scharf und durch den steilabfallenden Rand charakterisiert. Die zentralen Rezidive fehlen bei Ekzem, ebenso die starke Hautverdickung. Bei Zuhilfenahme des Mikroskops ist die Entscheidung leicht, die Pilze sind massenhaft vorhanden. Gegen Verwechselung mit Erythrasma schützt gleichfalls das Mikroskop.

Ohne Anwesenheit von Hautaffektionen charakteristischer Art ist eine Differentialdiagnose zwischen Onychomycosis favosa und trichophytina nicht möglich. Die gelben Pilzkörper können bei der favösen Form auch fehlen. Kulturversuche und Tierexperimente werden in zweifelhaften Fällen nicht zu umgehen sein.

Bei allen trichophytieverdächtigen Hautaffektionen kann zur Sicherung der Diagnose ein Versuch mit der Anwendung des Trichophytins unter Hinzuziehung der Allergiemethode gemacht werden.

Prognose.

Die Mikrosporie ist eine durchaus gutartige Krankheit und schädigt die Träger, wenn nicht falsch behandelt wird, nie. Sie ist aber wegen der langen Dauer und der zeitweiligen Entstellung eine Plage und deshalb mit Recht gefürchtet. Sie kommt immer zur Heilung ohne Haarverlust. Dasselbe gilt von den Trichophytieerkrankungen der Kopfhaut der Schüler, mit Ausnahme der tiefentzündlichen und der zu Kerionbildung führenden Affektionen, welche Narbenbildung und dauernden Verlust einzelner Haarbezirke nach sich ziehen. Die

Barttrichophytie kann in Sycosis non parasitaria übergehen und bedarf deshalb einer besonders aufmerksamen Beobachtung und Behandlung. Im allgemeinen ist auch hier die Prognose günstig.

Chronische Formen der Haut geben eine schlechte Prognose, besonders Ekcema marginatum in bezug auf Rezidive und die tropischen Trichophytien.

Die Prognose der Nägelerkrankungen ist schlecht.

Dagegen sind alle akuten Trichophytien der unbehaarten Haut durchaus gutartig und in kurzer Zeit zu beseitigen.

Prophylaxe.

Die Dermatomykosen sind in hygienischer Beziehung keine unwichtigen Krankheiten. Wenn auch der Favus seiner großen Seltenheit wegen, wenigstens bei uns in Deutschland, kaum der Beachtung der Hygieniker bedarf, da die fortschreitende Kultur am besten für seinen Untergang sorgt, so gilt das doch keineswegs für die Trichophytie und Mikrosporie. Besonders die Bartflechte bringt ihren Trägern nicht nur große Beschwerden infolge der Schmerzen, nicht nur Sorge wegen der Entstellung, sondern sie schädigt sie auch sozial, weil Leute mit dieser Affektion ihre Stellung verlieren, und, solange die Krankheit oder ihre Folgezustände währen, keine Neuanstellung erlangen. Die Mikrosporie der Kinderköpfe verdient gleichfalls alle Beachtung. Wenn auch in Deutschland diese Krankheit vorläufig noch selten ist, so kann sich das doch mit einem Schlage ändern, wenn wir die vereinzelten Fälle nicht bekämpfen. Was aus der Krankheit werden kann, zeigen uns die Verhältnisse in London und Paris.

Bei der Prophylaxe sind folgende Punkte zu beachten:

Da wir wissen, daß die Dermatomykosen durch Ansteckung von Mensch zu Mensch oder durch Haustiere oder endlich durch den Kontakt mit leblosen, infizierten Gegenständen akquiriert werden, so haben wir unser Augenmerk auf diese drei Möglichkeiten der Ansteckung zu richten.

1. Die Verbreitung von Mensch zu Mensch kann verhütet werden:
   a) durch Absonderung der Erkrankten, durch Ueberwachen der Umgebung der Infizierten und Einschreiten gegen kleine Anfangsherde, die therapeutisch leicht zu beseitigen sind (s. u.).
   b) durch Beaufsichtigung der Schulen, Pensionen, Waisenhäuser usw. und der Barbierstuben.

ad a) Den trichophytiekranken Kindern muß eigentlich der Schulbesuch untersagt werden, so lange die Kopfhaut noch lebensfähige Sporen beherbergt. Diese Maßregel läßt sich aber nur sehr schwer durchführen, da die Kopftrichophytie monatelang zur Heilung bedarf. Wenn man indessen dafür sorgt, daß die Kinder die Haare ganz kurz tragen und der Kopf täglich gewaschen und danach ausgiebig geölt, in der Schule von solchen Kindern auch noch eine Kopfkappe getragen wird, so wird meinen Erfahrungen nach die Krankheit in der Schule nicht weiter verbreitet.

In der Häuslichkeit ist die Isolierung der Kranken von den anderen Kindern meist erfolglos. Gewöhnlich sind schon alle Kinder der Familie angesteckt, wenn der Arzt gerufen wird. Erkranken die Geschwister der Patienten nicht in den ersten 14 Tagen, so pflegen sie meinen Erfahrungen nach überhaupt nicht angesteckt zu werden. Die erwachsenen, männlichen Mitglieder der Familie sind auf die Möglichkeit der Uebertragung besonders der großsporigen Varietäten auf den Bart aufmerksam zu machen. (Verbieten des Küssens, Zusammenschlafens und des Gebrauches gemeinsamer Toilettengegenstände.)

ad b) Die Beaufsichtigung der Schulen hat durch Schulärzte zu geschehen, die der Barbierstuben durch Medizinalbeamte, die mit den einschlägigen Verhältnissen genau vertraut sind. Denn strenge Regulative genügen natürlich nicht, wenn sie nicht streng kontrolliert werden.

Was die Regulative selbst anlangt, so sind nicht nur die beim Rasieren und Frisieren notwendigen Gebrauchsutensilien und Instrumente zu berücksichtigen, sondern sie müssen auch Vorschriften für die Desinfektion der Hand des Barbiers oder Friseurs enthalten, sowie Belehrung über das Wesen der Bartflechte und der Trichophytie überhaupt*).

---

*) Empfehlenswert ist das Hamburger Regulativ: „Vorsichtsmaßregeln gegen die Verbreitung ansteckender Krankheiten durch Barbiere und Friseure“. Bekanntmachung im Hamb. Amtsbl., 21./10. 1900, beachtenswert auch die Vorsichtsmaßregeln, wie sie JOSEPH in NOBILING-JANKAUS Handbuch der Prophylaxe

Bei ausbrechenden größeren Epidemien in großen Städten sollte für besondere Lokale gesorgt werden (z. B. Sanitätswachen), in denen Bartflechtenkranke rasiert und sachgemäß behandelt werden.

Die Verbreitung der Trichophytie durch Haustiere wird hintangehalten durch öffentliche Belehrung in den Schulen und in Vorträgen über die Gefahren, die das Halten der Haustiere mit sich bringt.

Die Verbreitung durch nicht lebende Gegenstände wird vermieden durch Ordnung in den Garderoben der Schüler. Jedes Kind soll bei ausgebrochenen Epidemien seinen bestimmten Haken für die Kopfbedeckung erhalten, damit Vertauschung derselben nicht vorkommt, in den Badeanstalten sollten die Schwimmhosen und Handtücher nicht mit kaltem Wasser, wie üblich, sondern mit heißem Wasser ausgewaschen werden*), man sollte sich hüten, besonders in südlichen Ländern, neue Wollwäsche anzuziehen, die noch nicht gewaschen ist, oder feuchte Wollwäsche. Der Kehricht in Schulen oder Pensionaten usw., in denen kopftrichophytiekranke Kinder verkehren, sollte verbrannt werden, endlich muß der Stallboden aus Ställen, in denen trichophytiekranke Tiere gestanden haben, umgegraben und mit wirksamen pulverförmigen Desinfektionsmitteln, Karbolkalk, ungelöschtem Kalk usw. vermengt werden.

Zu diesen allgemeinen Punkten, welche bei einer rationellen Prophylaxe hauptsächlich zu berücksichtigen sind, gehört selbstverständlich auch eine energisch durchgeführte wirksame Therapie. Je schneller ein dermatomykosekrankes Individuum geheilt wird, um so weniger findet es Gelegenheit, auf andere Individuen seine infektiösen Pilzsporen zu verstreuen. Indessen ist gerade diese Anforderung der Prophylaxe bei den hier allein in Frage kommenden Dermatomykosen, der Kopf- und Barttrichophytie, schwer zu erfüllen, da die Krankheitserreger wegen ihres Sitzes in den tiefen Schichten der Haut für wirksame, pilztötende Mittel nur sehr schwer zugänglich sind. Rezidive kommen bei jeder Therapie nicht nur vor, sondern bilden sogar die Regel. Es ist daher begreiflich, daß die verschiedensten therapeutischen Methoden geprüft und empfohlen wurden, so daß das Gebiet der Therapie der Dermatomykosen ein recht weites geworden ist. Da es nun nicht im Plane dieses Handbuches liegt, speziell Therapeutisches zu berücksichtigen, so muß des näheren auf die Handbücher über Hautkrankheiten verwiesen werden. Nur einzelne allgemeine, aber leitende therapeutische Gesichtspunkte seien hier im Interesse der Vollständigkeit der Prophylaxe erwähnt.

Zunächst ist es wichtig, zu wissen, daß alle auf der unbehaarten Haut auftretenden Favus- oder Trichophytieplaques sehr leicht zu beseitigen sind, daß aber diese Affektionen auf behaarten Stellen überaus hartnäckige Erkrankungen darstellen. Es genügt deshalb für Favus und Trichophytie der unbehaarten Haut, neben der nötigen Reinlichkeit, Mittel in Anwendung zu ziehen, welche eine Abstoßung der Hornschicht bewirken, wie Schmierseife, Jodtinktur, der von A. Philippson [477] bei Furunkulose empfohlene sehr wirksame 2-proz. Salicylspiritus und Chrysarobin. Gegen Favus und Trichophytie des behaarten Kopfes steht die vorbereitende Reinigung des Kopfes und die systematisch durchgeführte Epilierung des erkrankten Bezirkes obenan. Erst in zweiter Linie kommen pilztötende Mittel in Betracht. Die Epilierung wird jetzt fast allgemein durch Röntgenstrahlen vorgenommen nach einer Methode, die Sabouraud ausgearbeitet hat. Durch genaue Dosierung läßt sich dabei jede entzündliche Reizung vermeiden, so daß als einziger Effekt der Bestrahlung der vollständige Ausfall aller Kopfhaare in kurzer Zeit erfolgt, worauf meist rezidivfreie Heilung eintritt. Bei richtiger Befolgung aller Ratschläge Sabourauds scheinen Schädigungen irgendwelcher Art bisher nicht eingetreten zu sein. Wegen der Methode muß auf die Handbücher der Hautkrankheiten verwiesen werden und auf Sabouraud, Les Teignes, p. 770—812. Bei der Trichophytie des kindlichen Kopfes ist es sehr wichtig, die Haare auch bei Mädchen ganz kurz zu schneiden, um keine Herde zu übersehen. Kleinere Plaques pinselt man nach der Epilierung mit Jodtinktur, größere wäscht man mit 2-proz. Formalinlösung, reibt sie mit Naphtolsalben ein usw. Die Hauptsache bei allen Behandlungsarten ist und bleibt die energische Durchführung der einmal gewählten Methode, solange sich noch Haare oder Schuppen beim Kulturverfahren als pilzhaltig erweisen. Bei den oberflächlichen Formen der Bart-

S. 176 ff. gibt. Genaue Besprechung technischer Desinfektionsverfahren findet man in der „Zusammenfassenden Uebersicht“: Die Desinfektion im Barbier- und Friseurgewerbe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 15, Referate 1902.

*) Ich beobachtete vor Jahren in Helgoland eine sichere Uebertragung von Herpes tonsurans durch eine Schwimmhose.

trichophytien genügen oft Einpinselungen von 1-proz. Sublimatlösung, um die Herde zu beschränken und zur Ausheilung zu bringen. Die tieferen Formen werden wie das Kerion des kindlichen Kopfes mit feuchten warmen Umschlägen und Epilation behandelt. Hier vermeide ich die Röntgenbestrahlung infolge böser Erfahrungen. Tiefe Infiltrationen und sehr schmerzhafte Knoten werden am schnellsten und einfachsten chirurgisch beseitigt. Trichophytia disseminata weicht schnell einer energischen Schmierseifenanwendung, gegen das oft sehr hartnäckige Eccema marginatum sind die stark reduzierenden Mittel, Pyrogallol, Teer und Chrysarobin neben der Anwendung der Schmierseife am Platze.

Saprophytien.

Die Saprophytien unterscheiden sich dadurch von den echten parasitären Dermatomykosen, daß ihre Erzeuger nur auf den alleroberflächlichsten Schichten der Haut vegetieren und weder in die tieferen Lagen derselben eindringen, noch die Haut oder die Haare in irgend erheblicher Weise pathologisch verändern können (Unna). Obgleich die pflanzlichen Elemente bei den Saprophytien in viel größerer Menge in den befallenen Hautpartien vorkommen, als bei den echten parasitären Affektionen, und man deshalb meinen möchte, sie besäßen eine erheblich größere Kontagiosität, so ist doch gerade das Gegenteil der Fall. Die Saprophytien befallen nur ganz bestimmt disponierte Personen und es gehört geradezu zu den großen Ausnahmen, wenn sie einmal in evidenter Weise auf andere Individuen übertragen werden. Aber ebenso schwer, wie die Uebertragung erfolgt, gelingt es auch, die Träger dieser Saprophyten von ihnen zu befreien, was um so merkwürdiger erscheinen muß, als man bei dem überaus lockeren Sitz der Pilze in den Abfallsprodukten der Oberhaut ein so dauerhaftes und hartnäckiges Festhalten an diesem Nährboden und eine so üppige unausgesetzte Vermehrung gar nicht für möglich halten sollte. Wenn somit auch die Saprophytien irgendwelcher hygienischen Bedeutung entbehren und ein mehr individualpathologisches Interesse besitzen, so ist doch ihr Studium, besonders wegen der merkwürdigen Disposition einzelner Individuen und einer ganz bestimmten Gewebsgruppe, ungemein interessant.

Pityriasis versicolor.

Definition.

Diese Saprophytie der Haut befällt mit Vorliebe Brust (Fig. 63), Bauch und Rücken, Achselhöhle und Gelenkbeugen, seltener Hals und Arme, ausnahmsweise auch das Gesicht (J. Allen[545]) und den Kopf*) (Payne[556]), ganz selten Flachhände und Fußsohlen und repräsentiert sich durch milchkaffeeartig gefärbte, rötliche oder mehr dunkelbraune, meist verstreute, aber auch konfluierende, kaum erhabene, leicht abkratzbare Flecken mit feiner Lamellen- oder Schuppenbildung. Es kommen auch Ringbildungen vor, die an Herpes tonsurans erinnern (Unna[562]).

---

*) Hier möge der Befunde von Tièche[561] gedacht werden, der bei 10 kachektischen Leichen auf der Kopfhaut ausschließlich in der Hornschicht, mehr oder weniger reichlich Hyphen und Sporen, ähnlich wie Microsporon furfur fand. Auch klinische Aehnlichkeit mit Pityr. vers. bestand. Am Lebenden wurden von Tièche keine ausreichenden Nachprüfungen bisher unternommen.

Häufigkeit und Verbreitung.

Trotz ihrer geringen Kontagiosität ist sie die häufigste aller Dermatomykosen und über die ganze Erde verbreitet, kommt aber in



Fig. 63. Pityriasis versicolor auf der Brust.

südlichen Gegenden häufiger zur Beobachtung als in nördlich gelegenen.

Disposition.

Menschen mit zarter Haut und Neigung stark zu schwitzen werden besonders häufig von Pityriasis versicolor befallen, und gewiß nur aus diesem Grunde findet man sie so häufig bei Phthisikern. Weiber akquirieren sie etwas häufiger als Männer, wohl auch wegen der zarteren Haut. Die mittleren Lebensjahre sind am meisten disponiert, während Kinder und Greise selten ergriffen werden, indes behauptet Ilia Matakieff [554], Pityriasis häufig bei Greisen beobachtet zu haben.

Ansteckungsquellen.

Als Ansteckungsquelle kommt kaum der befallene Mensch in Betracht. Die bekannte Tatsache, daß sich Ehegatten, von denen der eine Teil Pityriasis versicolor hat, mit gemeinsamer Lagerstätte nicht anstecken und daß absichtliche Uebertragungsversuche fast stets scheitern, sprechen dagegen. Wahrscheinlich ist anzunehmen, daß die Sporen des Pilzes allgemein verbreitet sind, etwa so, wie die Soorkonidien und wie diese nur dort Fuß fassen, wo die gegebenen Verhältnisse für sie günstig sind.

Geschichtliches.

Vor der Erforschung der Aetiologie der Pityriasis versicolor wurden unter diesem Namen eine ganze Reihe anderer Affektionen mit einbegriffen, wie Leberflecke, Chloasma, Vitiligo, Ephélides lenticellaires usw. 1846 machte die Entdeckung des Erregers durch Eichstett[548] dieser Konfusion ein Ende. Robin nannte den Pilz Microsporon furfur. Die ersten Impfversuche mit positivem Resultat machte Köbner 1866 an sich und Kaninchen, nachdem viele Uebertragungsversuche (1864) erfolglos geblieben waren. Hallier bezeichnete den Pilz als die Achorionform des Aspergillus.

Im Jahre 1886 erschien eine Arbeit von Duguet & Héricourt[547], die, bis ihre baldige und gründliche Widerlegung durch Cavagnis[546] (1886) erfolgte, ziemliches Aufsehen machte. Die beiden Forscher glaubten in dem Microsporon furfur den echten Erzeuger der Tuberkulose vor sich zu haben, fanden seine charakteristischen Pilzelemente im Sputum früher als die Tuberkelbacillen und erzielten bei Kaninchen durch Einspritzung der „Reinkulturen“ dieses Pilzes Tuberkulose. Das häufige oben erwähnte Vorkommen von Pityriasis versicolor bei Phthisikern hat zu der ganzen Arbeit und auch zu den irrtümlichen Schlüssen Veranlassung gegeben: Das Sputum von pityriatischen Phthisikern kann natürlich ebensogut einmal Microsporon-furfur-Partikel enthalten, wie die Haut derselben eingetrocknete Sputumteilchen mit Bacillen.

Mit der Kultur des Pilzes haben sich viele Forscher beschäftigt, aber erst in der neuesten Zeit sind wirkliche Reinkulturen gelungen. Die Kulturen früherer Experimentatoren halten einer ernsthaften Kritik nicht stand.

Der erste, der sich mit der Züchtung befaßte, war wieder Grawitz (1876). Ihm gelang es, die Sporen in saurer Fleischextraktbouillon zum Wachstum zu bringen. Nach ihm war es v. Sehlen[558] (1890), der auf einem Nährboden, der den Verhältnissen der Haut angepaßt war, über dessen Zusammensetzung aber der leider bald darauf verstorbene Forscher keine Angaben gemacht hat, aus den Schuppen von mehreren Fällen von Pityriasis versicolor eine bestimmte Schimmelpilzart züchten konnte. Da dieser Pilz nicht mit dem jetzt sicher gezüchteten Microsporon übereinstimmt und auch v. Sehlen nicht wagte, ihn mit Pityriasis versicolor zu identifizieren, so unterlassen wir seine Beschreibung. Dagegen scheinen die im Jahre 1892 von Kotljar[550] unternommenen Züchtungsversuche von Erfolg gewesen zu sein. Unter Anwendung des Plattenverfahrens gelang es ihm aus drei Fällen von Pityriasis versicolor

einen Pilz zu züchten, den er einmal erfolgreich auf die rasierte Haut des Kaninchens übertragen konnte. Im Gegensatz zu dem v. Sehlenschen verflüssigte er die Gelatine nicht, wuchs gleichmäßig gut auf allen Nährböden und bildete beim Eintrocknen einen weißlichen Ueberzug, der aus Sporen bestand. Die Hyphen des Mycels bilden keine Anastomosen, sind sehr fein ($^1/_4$—$^3/_4$—1 μ) und zeigen erst nach Behandlung mit Chlorzinkjod Gliederung. Konidienzerfall nach Art des Oidium. Kotljar benennt deshalb den Pilz Oidium minimum. Die Kulturen zeigen eine eigentümliche Mannigfaltigkeit der Farbe auf Kartoffeln, gelbliche, orangerote, braune, schwarze und grünliche Nuancen.

Eine Bestätigung der Angaben Kotljars erfolgte nicht, dagegen hat die Arbeit Spietschkas [560], die sich gleichfalls mit der Kultur des Microsporon furfur befaßte, volle Bestätigung erhalten.

Aus dieser sehr sorgfältigen Arbeit wäre folgendes hervorzuheben. Das gewöhnliche Králsche Plattenverfahren mit Agar gibt negative Resultate. Dagegen gaben Harnagarplatten (1 : 10) mit Králs Methode bestimmte, scheinbar aus großen Kokken bestehende grobgranulierte Kolonien, die aus den Schuppenlagern förmlich herauswuchsen. Auf dem Objektträger gelang es Spietschka unter Zuhilfenahme des erwärmbaren Objekttisches das Herauswachsen derartiger grob granulierter Herde direkt aus den Konidienhaufen der Schuppen zu beobachten. Die Kolonien wuchsen nur zwei Tage üppig und stellten dann ihr Wachstum ein. Die Weiterentwickelung wurde in Kráłschen Plattendosen verfolgt. Das Wachstum der nach 24 Stunden noch kaum sichtbaren, bei durchfallendem Licht gelbbraunen, bei auffallendem weißen Kolonien ist ein äußerst langsames, aber nicht gleichmäßiges, so zwar, daß man langsam wachsende und schneller sich entwickelnde Kolonien unterscheiden kann, Eigenschaften, die auf weitere Generationen vererbt werden. Auf Kartoffeln ist das Wachstum sehr charakteristisch. Bei den schnell wachsenden Kolonien entwickeln sich schon nach 3—4 Tagen weißliche, schleimige Häufchen, welche im Laufe von 3—4 Wochen die ganze Kartoffelscheibe überziehen. Aeltere Kulturen sind mattgrau, bräunlich oder violett gefärbt. Auf Eiweiß findet ähnliches Wachstum statt, Farbennuance schwarzbraun. Gelatine wurde nicht verflüssigt.

Mikroskopisch erscheinen die Kolonien durchweg sehr grob granuliert, manchmal sieht man die Granula in Form einer ganz kleinen Perlschnur angeordnet, manchmal am Rand einen wirklichen Faden. Nach Abspülung mit Wasser erkennt man die Fäden deutlicher, sie sind manchmal nur wenig größer wie die Granula, mit unter aber auch sehr lang.

In einem Falle von 7 Versuchen gelang eine Uebertragung der Reinkulturen auf den Menschen. Gleich die anfänglichen Erscheinungen nach der Impfung waren sehr heftig. Nach 9 Tagen heilte die Impfstelle, es blieb aber braune Verfärbung und Schuppung zurück und die Schuppen enthielten massenhaft die Elemente des Microsporon furfur.

Es ist merkwürdig, daß Sabouraud, der sich natürlich auch mit Züchtung der Pityriasis beschäftigt hat (Pratique dermatologique 1900), diese nicht gelungen ist. Noch merkwürdiger aber muß es erscheinen, daß er mit völliger Ignorierung der Spietschkaschen posi-

tiven Resultate einfach den Satz aufstellt, die Züchtung des Pilzes sei bis jetzt nicht geglückt.

Auch Vuillemin[564] und Matakieff[554] (1899) hatten nur über negative Resultate betreffs der Züchtung zu berichten, in anderer Beziehung aber bieten diese Arbeiten manches Bemerkenswerte und Neue. Ich hebe daraus hervor, daß die Globuli, nachdem sie auf Stärke behufs Züchtung gebracht wurden, in ihrem Inneren blaue Granula erkennen ließen, ebenso färbten sich ganze Fäden blau. Pityriasis-versicolor-Patienten, mit Stärkemehl an den affizierten Stellen gepudert, hatten gleiche Verhältnisse bei den Pilzen in der Läsion ergeben. Dieses Verhalten hatte auf die Stärke als Nährboden aufmerksam gemacht. Ein Wachstum wurde aber nicht konstatiert. Sehr interessant ist auch die neue Beobachtung, daß die Globuli von bogigen Rippen umgeben sind, welche von einem Pol zum andern laufen und welche sich an den größeren Elementen in ein Halsband von knotigen Bildungen auflösen. Ferner sind als wichtig die Beobachtungen hervorzuheben, daß Greise, entgegengesetzt älteren Ansichten, recht häufig von der Pityriasis versicolor befallen zu werden scheinen und daß in einigen Fällen die Pityr. sich als wirklich kontagiös erwies. Vuillemin nennt den Pilz wegen der Rippenbildung Malassezzia furfur. Die Matzenauersche[555] Arbeit (1901) „Zur Bakteriologie der Pityriasis versicolor" erbrachte dagegen in mancher Beziehung eine Bestätigung der Spietschkaschen Experimente. Schon vor zwei Jahren war ihm die Kultur nach Spietschkascher Methode gelungen. Da aber die Möglichkeit der Kultivierung in neueren Arbeiten (s. oben) in Abrede gestellt wurde, so sah sich Matzenauer zur Veröffentlichung seiner Resultate veranlaßt, um die Angaben Spietschkas durch seine übereinstimmenden Beobachtungen zu bekräftigen.

Die Schuppenentnahme erfolgte nach gründlicher Reinigung und nachfolgender Desinfektion der Läsion mit Sublimat (Abspülung mit Wasser und Betupfen mit Aether-Alkohol). Verreibung der Schuppen und Beschicken der Agarplatten mit dem feinen Pulver durch Aufstreichen. Als Nährboden kamen zur Verwendung: Epiderminagar von Finger, Zucker-Glyzerin-Peptonagar; Harnagar wurde merkwürdigerweise nicht benutzt, obgleich gerade dieser Spietschka die positiven Resultate ergeben hatte. Von vielen Hundert Platten wurde nur auf zwei eine Kultur von Microsporon erzielt, und zwar deshalb nur so wenig, weil, wie ich später durch meine „in situ-Methode" nachweisen konnte, die meisten von den Pilzelementen, welche man in den Schuppen wahrnimmt und welche sehr lebenskräftig scheinen, sich für unsere Züchtungsmethode als tot und deshalb unzugänglich erweisen. Die Kolonien wuchsen langsam und erreichten in drei Tagen etwa Stecknadelkopfgröße; sie wuchsen sowohl bei Brut- als auch bei Zimmertemperatur. Kolonien waren nur auf neutralen Haut-Agarplatten aufgegangen, wuchsen dann aber auf allen anderen gebräuchlichen Nährböden gut weiter.

Die Kulturen treten über das Niveau des Agar beträchtlich hervor, liegen einzeln, sind trocken, höckerig, an der Basis gelbbraun und mehr sukkulent glänzend, an der Kuppe weißlich und ganz trocken und in der Mitte napfförmig. Auf besonders feuchtem Agar laufen die Kolonien zusammen. Gelatine wird (im Gegensatz zu

Spietschka) vom Pilz verflüssigt. Wachstum auf Kartoffeln zeigt dagegen wieder Aehnlichkeit mit dem Spietschkaschen Pilze.

Die Kolonien bestehen der Hauptmasse nach aus außerordentlich zahlreichen Sporen und aus einem gering entwickelten Mycelgeflecht. Die feuchten Kolonien, die rasch wachsen, umgekehrt aus einem dichten Filz langer Fäden und aus einer geringen Menge Sporen. Einreibungen von Kulturen in die Haut hatten einmal Erfolg. 3 Monate nach der Impfung bemerkte Matzenauer, der sich selbst geimpft hatte, im Bade in der Ellbogenbeuge und sonst nirgends am ganzen Körper kleine naevus- oder lentiginesartige Flecke von wenig abschilfernder Pityriasis versicolor.

Auch Gaston & Nicolau[549] gelang die Kultur auf mazerierter Placenta, der Agar zugesetzt wurde.

Vörner[563] züchtete auf Schweinserum mit Wasseragar und erhielt regelmäßig nach zweimal 24 Stunden Kulturen.

Plaut[556a], der das Verfahren Vörners nachprüfte, konnte das regelmäßige Gelingen der Kulturen auf Vörners Nährboden nicht bestätigen. Von 35 Fällen gelang ihm die Kultur nur 2mal. Eine längere Fortzüchtung ließ sich auf keinem Nährboden erzielen. Ausgangskulturen wurden auf dem Vörnerschen Nährboden und Menschenserumagar angelegt. Das Mißlingen der meisten Kulturversuche liegt daran, daß von den zahlreichen Konidien nur äußerst wenige auf künstlichem Nährboden auskeimen. Plaut konnte dies auf den Plattenkulturen deutlich beobachten.

Aus allen diesen Arbeiten ersehen wir, daß die Züchtung des Pilzes große Schwierigkeiten bietet, daß der Pilz polymorph ist und die Uebertragung desselben auf Menschen und Tiere nur selten und erst nach längerer Inkubationsdauer zu gelingen scheint.

Klinisches.

Die S. 121 beschriebenen ausgebildeten Flecken treten im Beginn punktförmig auf und breiten sich nur sehr langsam aus. Die Farbe ist bei Weißen milchkaffeefarbig bis braun, bei Negern heller als die Umgebung, bei der gelben Rasse fehlt eine besondere Färbung, nur die Schuppung tritt hervor. Die Effloreszenzen sind nicht erhaben, nur bei starkem Schwitzen erscheinen sie etwas prominierend (Lesser[552]), sie sind ausgebildet von sehr verschiedener Größe und bilden Figuren, die einem Tropfen Wasser gleichen, der aus mäßiger Höhe auf eine glatte Fläche gefallen ist.

Prädilektionsstelle ist die Brust über dem Sternum, die Affektion kommt aber auch auf allen anderen Teilen des Körpers vor. Die von Kleidung bedeckten Teile sind immer stärker als die unbedeckten befallen, wohl weil die letzteren häufiger gewaschen werden. Damit kommen wir auf ein Charakteristikum der Flecken, ihre leichte Entfernbarkeit durch den Fingernagel. Es gelingt, wenn man beim Kratzen nur ein wenig aufdrückt, den ganzen Fleck als eine Lamelle abzulösen. Spontane Schuppung fehlt meist vollständig, ist aber ausnahmsweise bei einzelnen Individuen sogar sehr ausgeprägt vorhanden. Beschwerden fehlen, die Flecken werden zuerst vom Patienten gesehen, seltener werden die Träger der Affektion durch den ganz leichten Juckreiz aufmerksam. Unbehandelt

haben die Flecken sehr langen Bestand und verschwinden meist erst im höheren Alter von selbst. Im Sommer gehen sie zurück (Schwitzen, Baden), im Winter breiten sie sich aus, auch das Umgekehrte kommt vor.

Histologie und Morphologie.

Die Anordnung der Pilze in den Hautschuppen ist charakteristisch: Die kurzen, dicken, gekrümmten Hyphen (7—13 μ lang und 3—4 μ breit) umgeben die mächtigen Sporenhaufen, welche aus groben, doppelt konturierten (4—7 μ) runden Einzelsporen, selten aus Sporenverbänden bestehen (Fig. 52).

Wenn man die Sporen färbt, so erhält man über die von Vuillemin & Matakieff näher studierten Verhältnisse Aufschluß. Man bemerkt mit Ziehlscher Lösung stark gefärbte Globuli (Fig. 47 g^1) im Inneren der Sporen, die wahrscheinlich innen an der Membran anliegen, nicht, wie Vuillemin & Matakieff meinen, auf der Membran; das übrige Protoplasma in der Spore, das nicht oder schwach gefärbt ist, repräsentiert sich dann in Scheinlinien, die von einem Pol zum anderen laufen. Häuüg bemerkt man, daß diese Globuli in viele kleine Körner zerfallen (Fig. 64 g^2). Diese Körperchen kommen auch frei vor. Ueber das Wesen dieser Körper erlaube ich mir kein Urteil. In den Kulturen sind sie nicht anzutreffen, die neuproduzierten Sporen zeichnen sich vielmehr durch eine Protoplasmakugel im Innern aus, die schön bläulichen Glanz besitzt (Fig. 64).

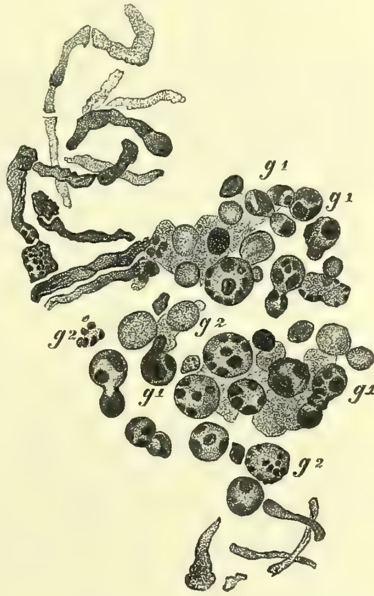


Fig. 64. Pityriasis-versicolor-Elemente auf Hautschuppen, mit Ziehlscher Lösung gefärbt. Bei g^1 rippenähnliche Bildungen, g^2 kugelartige Protoplasmahäufungen in Globulis und frei.

Sabouraud behauptet, daß die Sporen wie in Zoogloeaform ohne Stielchen nebeneinander liegen, hingegen Wolff [566], daß diese Sporenhaufen, wie Mikrophotographien zeigen, aus einzelnen deutlich von Hyphen getragenen Sporen zusammengesetzt sind. Die an den Sporen häufig vorkommenden Stielchen sind meines Erachtens nach nichts weiter als die erste Anlage des Keimschlauchs.

Der Pilz sitzt in den Abfallsprodukten der Oberhaut und reicht nie weiter abwärts, als bis zur Grenze der basalen Hornschicht; unter seinem Einfluß schwillt die mittlere und oberflächliche Hornschicht etwas an und wird von der basalen gelockert, wodurch die Lamellenbildung sich erklärt. Pathologische Veränderungen der Gewebe fehlen (Unna [562]). Im Gegensatz zu Unna fand Wälsch [565] unter den dichtesten Pilzanhäufungen leichte Hyperämie der ober-

flächlichen Kapillaren, sowie geringfügige Exsudation um dieselben und die in die Papille aufsteigenden Gefäßschlingen. Hiernach würde es sich bei der Pityriasis versicolor um keine echte Saprophytie handeln.

Die Entwickelung des Pilzes in der Kultur erfolgt meinen Untersuchungen zufolge zunächst durch sprossungsähnliche Vorgänge. Die Konidien schnüren, nachdem eine Ausstülpung der Membran entstanden und eine neue Knospe gewachsen ist, diese beinahe ab, dann wiederholt sich der Vorgang. Manchmal entstehen aber nur ganz kurze Knospen, so daß ein merkwürdiges Bild zustande kommt.

Neben dieser langsam vor sich gehenden Sprossung, die besonders auf der Kartoffel statt hat, kommt es auf anderen Nährböden auch zu echter verzweigter Mycelbildung mit Septen, seitlicher Knospenabschnürung und Mycelzerfall.

Die Kulturen zeigen die von Matzenauer angegebenen Merkmale.

Diagnose.

Dieselbe ist leicht, und es werden bei der ungemeinen Leichtigkeit des Nachweises der Pilzelemente in der Haut (Wasser- und offiz. Kalilauge als Zusatz zu den Schuppen genügt) und ihrer charakteristischen Anordnung niemals Verwechselungen vorkommen. Ohne Anwendung des Mikroskops sind solche mit Intertrigo, Erythrasma, makulösem Syphilid, Pityriasis rosea und allen Erkrankungen, die diesen ähnlich sind, Pigmentanomalien bei Diabetes usw., Pigmentresten nach Entzündungen oder Vesikatorien usw. möglich.

Therapeutisch kommen alle Mittel in Betracht, welche eine Abstoßung der Hornschicht hervorrufen, dann die reduzierenden Mittel.

Erythrasma.

Die Stellung des Erythrasma als besondere Dermatomykose ist noch nicht sichergestellt, wenn auch die Arbeiten von Balzer & Dubreuilh[569], Weyl, Köbner und Riehl[576] es wahrscheinlich machen, daß sie eine durch einen spezifischen Pilz erzeugte Affektion darstellt.

Es handelt sich um eine scharf begrenzte, blaßrot bis braune, schwach schuppende knitterige Hautfläche, die an solchen Körperstellen vorkommt, an denen sich zwei Hautflächen beständig unmittelbar berühren, so an den Oberschenkeln, wo das Scrotum oder die Labien anliegen, in der Achselhöhle, unter den Brüsten und dem Bauch fetter Personen.

Männer werden häufiger als Frauen befallen, die späteren Lebensjahre sind mehr disponiert, als die früheren, und die Affektion ist gleichmäßig über die Erde verbreitet.

Die Kontagiosität verhält sich so, wie wir sie bei Pityriasis versicolor kennen gelernt haben.

Geschichtliches.

Burchardt[572] sah 1859 zuerst einen Pilz bei dieser Hautanomalie und beschrieb ihn als einen aus feinen unverzweigten und ungegliederten Mycelien und Körnern bestehenden Hyphomyceten.

v. Bärensprung[567] (1860) bestätigte den Befund und beschrieb die Affektion klinisch, Simon[579] (1875) stellte den Pilz zwischen Pityriasis versicolor und Herpes tonsurans. Hebra[574] (1860) hielt das Erythrasma mit dem von ihm entdeckten Eccema marginatum für identisch, welcher Ansicht Köbner (1866) entgegentrat, der durch resultatvolle Impfung auf den Vorderarm eines Mediziners den Beweis für die selbständige und kontagiöse Natur des Leidens zu erbringen versuchte. Balzer[569] bezeichnet Erythrasma als häufig und beschreibt den Pilz etwas anders als Burchardt und Bärensprung, nämlich als gegliedert und verzweigt.

Balzer & Dubreuilh (1884) fanden Pilze bei Erythrasma in viel größerer Zahl als auf ganz gesunden Geweben. Die Pilze also führen zum Erythrasma, dessen parasitäre Natur aus seiner Chronizität, seinem klinischen Charakter und der Möglichkeit seiner Ausbreitung auf weitere Körperstrecken hervorgehe.

Bizzozeros[571] (1885) Arbeit ist für die Erythrasmafrage von großer Bedeutung. Die Leptothrixfäden, welche er in den tiefer gelegenen Schichten der Epidermis der Unterfläche der Zehen und Zwischenzehenräume gefunden hatte, zeigten sich oft viel üppiger an den gewöhnlichen miteinander in Berührung stehenden Teilen der Haut des Scrotum und der inneren Schenkelfläche, wenn diese Teile stärker gerötet waren, als die umgebende Partie, und Abschuppung stattfand. Diese Leptothrixfäden zeigen die größte Aehnlichkeit mit den Abbildungen, die Balzer von Erythrasmakeimen gegeben hat. Bizzozero hält sie nicht für pathognomisch, da sie bei gesunden Personen ohne Intertrigo vorkommen, da sie bei den an Intertrigo in der Skrotalgegend Leidenden auch sehr reichlich auf der nicht intertriginösen Haut des Scrotums zu finden sind, da sie endlich auch dort im Smegma massenhaft vorkommen, wo die Präputialhaut keine krankhafte Veränderung zeigt.

Gustav Behrend[570] gibt, wie mir scheint, eine sehr treffende Kritik der Erythrasmafrage. Er meint, daß dasselbe als einfaches Eccema intertrigo beginnt und sich auf dem günstigen Boden nun Pilzwucherungen einstellen. Stellen sich Trichophytiepilze ein, so entsteht das klinische Bild des Eccema marginatum, handelt es sich bei diesen Pilzansiedelungen um das auf normaler Haut vorkommende Microsporon minutissimum, so bietet die Affektion das klinische Bild, wie es Bärensprung für Erythrasma geschildert hat.

De Michele[575] (1890) fand Unterschiede zwischen Leptothrix und dem Microsporon minutissimum und beschreibt, daß sich beide Mikroorganismen nebeneinander in der Läsion befinden können. Er machte Züchtungsversuche. Der Pilz wächst bei 37° C als roter Rasen auf den gewöhnlichen Nährmedien, und zwar im Dunkeln besser als bei Licht, Leptothrix gedeihe dagegen besser bei Zimmertemperatur und fordere keinen Lichtabschluß. Uebertragungsversuche an Menschen ergaben positive Resultate.

Ducrey & Reale[573] (1893 11 Fälle) halten diesen Pilz aber für einen auf der Menschenhaut accidentell vorkommenden Spaltpilz. Sie selbst züchteten drei andere Varietäten, die bei 23—30° C gut wuchsen. Zwei Uebertragungsversuche waren positiv.

Sabouraud[578] stellt den Pilz an die Seite der Streptothricheen; wegen ihrer Formähnlichkeit mit dieser Species. Züchtungsversuche sind ihm nicht gelungen.

Klinisches.

v. Bärensprung definiert das Erythrasma wie folgt: „Erythrasma nenne ich eine meist auf die Inguinal- oder Axillargegend beschränkte, kontagiöse Ausschlagsform, welche unter dem Bilde einer Pityriasis rubra in Form rundlicher oder rosettenförmiger, scharf begrenzter Flecken erscheint, bei welcher eine von den bisher bekannten abweichende Pilzart von Dr. Burchardt entdeckt wurde."

Die Krankheit beginnt nach Wolff mit kleinen roten oder rotbraunen Flecken; die allmählich konfluieren und eine große Fläche bilden, deren Ränder etwas markierter erscheinen, als die zentralen Teile. Schuppung mäßigen Grades vorhanden. Die Affektion reicht in der Regel nicht über den Rand der durch Kontakt von Hautflächen feucht erhaltenen Partien (Wolf[581]), indessen kann sie ausnahmsweise von dort aus weiterkriechen und an entfernten Stellen, Rücken, Nacken, Gesicht, fleckweise auftreten. Die Farbe der Flecken ist anfangs rötlich, später gelblich, oft auch milchkaffeefarbig, so daß Verwechselungen mit Pityriasis versicolor möglich sind; bemerkenswert ist, daß Pityriasis und Erythrasma sich ziemlich häufig vergesellschaften.

Subjektive Erscheinungen sind gering, nehmen aber zeitweilig stärkere Dimensionen an, wenn der Intertrigo sich verschlimmert, bei starkem Schwitzen nach Märschen usw. Der Verlauf der Erkrankung ist äußerst chronisch.

Microsporon minutissimum.

Der Pilz sitzt, wie Microsporon furfur, in den Abfallsprodukten der verhornten Epidermis und ist durch seine auffallende Kleinheit charakterisiert. In seiner Form hat er die größte Aehnlichkeit mit den Streptothricheen, an deren Seite er auch von Sabouraud gestellt wird. (Siehe Fig. 65.) Die ungemein feinen, S- und V-förmig ge-



Fig. 65. Erythrasmapilz.

krümmten Mycelien sind verzweigt und ganz dicht septiert, so daß sie oft granuliert erscheinen (Sabouraud). Dazwischen liegen viele feine runde und rechteckige Sporen, welche aus dem Zerfall der

Mycelien hervorgegangen zu sein scheinen (Segmente). Breite der einzelnen Glieder nach Sabouraud 0,8—1,3 μ. Länge 5—7—15 μ. Die Pilze kommen bei der Bizzozeroschen Methode gut zur Anschauung. Eine Züchtung ist Sabouraud nicht gelungen.

Für mich unterliegt es keinem Zweifel, daß der Pilz des Erythrasma ebenso wie der von Rosenbach bei Erysipeloïd gefundene Fadenpilz zu den Streptothricheen gerechnet werden muß. Diese Pilzarten sind häufig in der Luft nachgewiesen und kommen auch ungemein oft auf Tierhäuten vor, ein Factum, das für die Aetiologie des Erysipeloïds, das besonders bei Leuten beobachtet wird, die viel mit toten Tieren zu tun haben, wie Schlächter, Wildhändler und Köchinnen, große Wichtigkeit hat. Auch die von Ducrey & Reale gegebenen Schilderungen ihrer Reinkulturen von Microsporon minutissimum stimmen gut zu den Kulturen, welche man von den höchst zahlreichen Streptothricheenarten zu erhalten gewohnt ist.

Diagnose.

Die Kleinheit der Pilzelemente erleichtert die Diagnose anderen Pilzerkrankungen der Haut gegenüber, z. B. Pityriasis versicolor, erheblich. Herpes tonsurans der unbehaarten Haut durch Microsporon, Varietät canis Bodin, hervorgerufen (an Kontaktstellen zweier Hautflächen) könnte im mikroskopischen Bild zu Verwechslung führen, wenn man sich nicht die Tatsache vor Augen hält, daß der Erythrasmapilz in Menge, Microsporon sehr vereinzelt in den Schuppen der unbehaarten Haut anzutreffen ist.

Die Therapie ist dieselbe, wie bei Pityriasis versicolor. Die Erfolge sind bei der großen Hartnäckigkeit des Erythrasma meist keine bleibenden.

Trichosporie.

(Piedra Columbia, Piedra nostras, Tinea nodosa.)

Osorio[592] beschrieb im Jahre 1846 zuerst diese eigentümliche Haaraffektion, welche er bei Frauen häufig, seltener in den Barthaaren der Männer beobachtet hatte. Sie ist durch kleine, braune, steinharte Knoten charakterisiert, welche in ungleichen Abständen an den befallenen Haaren sich vorfinden und besonders deutlich zur Wahrnehmung kommen, wenn man das Haar durch die Finger zieht. Zunächst glaubte man, und das war auch die Ansicht des Entdeckers, daß diese Haaranomalie sich auf ein ganz bestimmtes Gebiet des Staates Kolumbien, nämlich Cauca, beschränke. Die dortige Bevölkerung nennt diese Affektion mit dem spanischen Namen piedra, Stein, wegen der harten Beschaffenheit der Knötchen. Osorio sandte Haare zur mikroskopischen Untersuchung an Desenne[585] in Paris und Malcolm Morris[591] in London. Desenne fand Fadenpilze, Morris sporenähnliche Körper. Osorio hatte nur Zellen von hornartigem Charakter beschrieben. Genauere mikroskopische Untersuchungen und Beschreibungen der Haare unternahmen dann Juhel Rénoy[594] (1890) und Behrend[582] (1890). Dem letzteren gelang die Züchtung eines Pilzes aus kolumbischen Haaren, den er Trichosporon benannte, zu gleicher Zeit ist auch Juhel Rénoy die Züchtung des Pilzes geglückt. Behrend beschrieb im Jahre 1890 den ersten Fall von einheimischer

Piedra in Berlin und gleiche Beobachtungen machten in den folgenden Jahren Unna[597] (1895), Magelhaes[589] 1901 in Rio de Janeiro und Vuillemin[598] in Paris (1902). Dohi & Ohno[586] (1910) fanden die Anomalie sehr häufig in Japan, wo besonders Frauen jeden Alters ergriffen werden. An toten Haaren sind ähnliche oder identische Anomalien schon früher beschrieben worden. Beigel[583] (1865), Knoch[587] (1866) und Lindemann[588] (1867) fanden ziemlich gleichzeitig an Chignonhaaren Knoten mit parasitischem Inhalt. Lindemann glaubte, sie beständen aus Gregarinen, indessen zeigte Beigel, daß es sich um einen Fadenpilz handele, den man wegen seines grünlichen Farbstoffes zunächst bei den Algen unterbrachte und Pleurococcus Beigeli benannte, während ihn dann Migula[590] (1899) zu den Schizomyceten stellte. Er gehört natürlich zu den Fadenpilzen. Bei Tieren wurde von Welcker[599] in den Haaren der Faultiere in der Belegschicht längs der hornigen Achse ebenfalls ein Pleurococcus (P. bradypodis) in großer Menge und fast bei jedem Individuum gefunden und ein anderer Pleurococcus (cholopodis) grünlichen Inhalts ist in den Haaren des zweizehigen Faultieres allgemein. Leunis, Bd. III, 189, 1886.

Klinisches.

Die Kolumbische Piedra ist von der einheimischen in einiger Beziehung verschieden. Zunächst haben wir schon oben gesehen, daß in Kolumbien meist Frauen ergriffen wurden, während die einheimische Form nur im Schnurrbart beobachtet wurde. Sodann zeichnet sich der Knoten des kolumbischen Haares durch seine Härte aus, von der man sich eine Vorstellung machen kann, wenn man bedenkt, daß die Schere, die zum Haarschneiden gebraucht wird, knirscht, wenn sie die Knoten trifft und schartig werden soll. Die Knoten der europäischen Piedra dagegen sind nur wenig hart. Bei den kolumbischen Haaren wird ein Zusammenkleben derselben beobachtet*), während auch diese Erscheinung bei der europäischen Form fehlt. Endlich sind die Knoten bei der kolumbischen Piedra klein, die Pilzelemente groß, bei der europäischen dagegen besteht das umgekehrte Verhältnis.

Die Piedra nostras zeigt nun ihrerseits auch kleine Abweichungen bei den bisher beobachteten Fällen. Besonders wichtig ist in dieser Beziehung der Fall Vuillemins, weil die mikroskopische Untersuchung der Schnurrbarthaare ergab, daß die Pilze sich nicht wie in den bisher beschriebenen Fällen darauf beschränkten, auf der Oberfläche des Haarschafts zu wuchern, sondern die Cuticula aufblätterten und in die Spalten eindrangen. Hier handelt es sich also um eine primär durch den Pilz verursachte Schädigung des Haares, während bei der von Behrend beschriebenen Affektion der Pilz Haare befallen hatte, welche das klinische Bild der Trichorhexis nodosa zeigten, also in vorhandene Läsionen sekundär seinen Einzug gehalten hatte. Die Unna-Trachslerschen[596—597] Haare zeigten absolut keine krankhaften Veränderungen, verhielten sich also in dieser Beziehung analog den kolumbischen.

Klinisch etwas anders tritt die Trichosporie in Japan auf. Die

*) Dies Zusammenkleben der Haare wird mit der Gewohnheit der Kolumbierinnen erklärt, die Haare häufig mit Leinwasser zu waschen.

Haare sind in mehrere Filamente gespalten und an jedem dieser Filamente befinden sich die Knötchen.

Haare.

Die Haare sind nur in dem freien Haarschaft befallen, der in der Epidermis steckende Teil ist völlig frei und gesund. Die Knoten sitzen in ziemlich regelmäßigen Abständen (manchmal sollen sie auch unregelmäßig sein) in Entfernungen von $^1/_2$ bis 1 bis $1^1/_2$ cm voneinander, bilden auch wohl einen unregelmäßigen Mantel um das Haar (Fall Vuillemin). Bei der kolumbischen Piedra handelt es sich, wie Fig. 66 zeigt, um richtige Knoten. Diese runden oder spindelförmigen Pilzanhäufungen sind durchsichtig, so daß man das Haar durchscheinen sieht. Sie scheinen aus weiter nichts als aus runden, ovalen, kleinen oder großen Pilzsporen (je nach der Varietät) zu bestehen, welche infolge des engen Beisammenliegens eine mosaikartige Form angenommen haben. Eingebettet und zusammengehalten werden sie durch eine schleimige Masse. Auf dem Querschnitt, wenn schief hergestellt, sieht man in Unnaschen Präparaten deutliche dicke Mycelien palisadenförmig aufsteigend.



Fig. 66. Haar von Piedra Columbia aus der Unnaschen Sammlung. Starke Lupenvergrößerung.

Pilzvarietäten.

Man kann bis jetzt vier Pilzvarietäten unterscheiden, welchen ebenso viele klinische Varietäten entsprechen. Vuillemin hat vorgeschlagen, wie mir scheint mit vollem Recht, den Pilz als Trichosporon (nicht Trichosporum wegen der Analogie mit Microsporon) zu bezeichnen und die durch ihn hervorgerufene Affektion als Trichosporie.

Die erste Varietät, Trichosporon giganteum von Unna benannt, erzeugt die Trichosporia columbia. Es handelt sich um gleichmäßige, nach Juhel Rénoy 10 μ, nach Desenne 12—15 μ große Pilzsporen mit wenigen Mycelien, welche in einem Schleim eingebettet die distinkten Knotenbildungen am Haar verursachen. Die Knoten sind klein, unauffällig, aber sehr hart. Außer den Pilzsporen fanden Juhel Rénoy und Behrend noch Bacillen im Schleim, die aber mehr eine zufällige Verunreinigung darstellen.

Der Pilz wächst schnell; bei Bruttemperatur erhielt Behrend schon in 24 Stunden Plattenkolonien von Fadenpilzsternen. Dieselben wachsen auf Agar als knopfförmige Buckel mit feuchtglänzender Oberfläche und Randstrahlen, später nahmen sie bestaubte Oberfläche an, auf saurem Brotbrei entstehen gehirnförmige Kulturen, ebenso auf Kartoffeln, aber mit schwarzer Verfärbung derselben und auf Aepfeln wachsen sie als hoher Hügel mit glatter Oberfläche.

Die Pilzfäden sind 1—6 μ lang und 1—4 μ breit, oft gegliedert. Sporen endständig oder frei in Ketten oder Haufen (1,5—7 μ), die ovoïden 4—5 μ breit und 5—6 μ lang.

Die auch beobachtete hefeartige Sprossung zeigt große Aehnlichkeit mit der bei Oidium lactis. Ektosporen und Endosporen werden reichlich produziert, auf älterem Nährboden auch 8—12 μ große chlamydosporenartige Gebilde mit vielen stark lichtbrechenden Körperchen. Die radiären Strahlen bestehen aus Hyphen und Sporen. In Flüssigkeiten bilden sich nur Fäden, welche nach der Oberfläche Ektosporen abscheiden.

Die zweite Varietät, Trichosporon ovoides Behrend, erzeugt eine Piedra nostras. Die Knoten sind sehr umfangreich, so daß das Haar an den betroffenen Stellen um das 3—4-fache verdickt erschien. Die Pilze umgeben das Haar teils als kontinuierliche Scheiden, die 4 bis 5 mm Länge erreichen, teils als spindelförmige Auflagerungen. Farbe der Pilzauflagerungen bräunlichgelb, wenn glatt, und grauweiß, wenn uneben. An einzelnen Stellen, besonders dort, wo die Auflagerungen beträchtlich sind, zeigen sich Querrisse, in denen der völlig intakte Haarschaft sichtbar ist. Die Haare zeigen auf den Abbildungen auch Längsspaltungen. Hauptunterschied von den kolumbischen Haaren liegt in der geringeren Härte der Sporenlager und der enormen Größe der Knoten.

Kultur des Pilzes nach Behrend identisch mit der ersten Varietät, nach Unna-Trachsler bestehen kleine Abweichungen.

Die dritte Varietät, Trichosporon ovale Unna, erzeugt auch eine europäische Piedra.

Die Auflagerungen waren weniger dick als im Behrendschen Fall, aber sonst diesem ähnlich, auch nicht auffallend hart. Es bestand keine Trichorhexis nodosa oder Längsspaltung der Haare. Die ovalen gleichmäßigen Sporen, um die es sich hauptsächlich handelte, waren nicht durch Hyphen an der Cuticula befestigt, sondern, wie es schien, durch eine klebende Masse. Die Kulturen der Pilze zeigten einige Unterschiede von den Behrendschen, über welche Frau Trachsler (1896) eingehende Untersuchungen angestellt hat. Besonders wichtig ist der Unterschied in der Verflüssigung der Gelatine. Der Behrendsche Pilz verflüssigt schnell nach 7 Tagen, während der Unnasche keine oder nur Andeutungen einer solchen nach Wochen zeigt.

Die vierte Varietät hat Vuillemin (1902) mit Trichosporon Beigeli bezeichnet und dadurch andeuten wollen, daß dieser Pilz mit dem Chignonpilz Beigels wohl identisch sein dürfte. Vuillemin hat seinen Fall außerordentlich genau untersucht und viele Tatsachen gefunden, welche über die botanische Natur dieser Pilze Aufschluß geben. Man sollte deshalb den Pilz Trichosporon Vuillemin nennen.

Sein Fall unterscheidet sich von den übrigen dadurch, daß die Cuticula des Haares von den Pilzen angegriffen wurde. Die Haare selbst gewähren sonst den Anblick der von Behrend & Unna beschriebenen, Bacillen fehlten, wohl, weil der Träger der Piedrahaare 3 Wochen lang sein Gesicht mit 0,25-prom. Sublimatlösung gewaschen hatte, zur Prophylaxe gegen Pocken im Hause.

Die histologische Untersuchung des Haares ergab, daß die Cuticula durch die Pilzmassen gelockert und eingerissen wird. Das Haar wird durch die Pilzmasse, welche eintrocknet und einreißt, insofern mitbeteiligt, als sich die Sprünge derselben ins Haar fortsetzen und dieses brüchig machen.

Die Sporen haben eine Größe von 2—5 μ und bilden Lücken, welche von einer hyalinen Masse ausgefüllt werden. Das ganze Studium dieser mosaikartig angeordneten Sporen ergibt nach Vuillemin folgende interessanten Verhältnisse. Die Sporen, welche mosaikartig angeordnet sind, sitzen auf Hyphen auf, welche nur durch die Menge der angesammelten Sporen verdeckt werden. Durch die Masse der Sporen werden die tiefer am Haarschaft gelegenen Keime gedrückt und verändert, so zwar, daß sie einen Teil ihres Protoplasmas ausgießen. Diese Flüssigkeit gibt die Klebemasse her, welche die Sporen mit so großer Festigkeit ans Haar leimt und füllt zu gleicher Zeit die Zwischenräume zwischen den oberen Lagen der Sporen aus. Details über diese ungemein interessante Arbeitsteilung der Pilzkolonie müssen in der Orginalarbeit von Vuillemin nachgelesen werden. Es ist zweifellos, daß die gleichen Verhältnisse auch bei den anderen Varietäten bestehen.

Die Kulturen des Pilzes gleichen in vieler Beziehung denen der anderen Varietäten. Hervorzuheben ist das Festbleiben der Gelatine 4 Monate hindurch und länger, die Vorliebe des Pilzes für oberflächliche Schichten, seine Aehnlichkeit in morphologischer Beziehung mit Oidium lactis bei Kultivierung in flüssigen Medien, Coremiumbildung, Bildung von echten Chlamydosporen in der Läsion und bei langer Kultur, von sehr verschiedener Größe (4—12 μ) und verschiedener Anordnung am Ende oder innerhalb von versporten Mycelketten.

Dohi & Ohno beobachteten am Mycel der von ihnen gezüchteten Pilze, die sonst mit der Behrendschen Varietät übereinstimmen, eigenartige Aufblasungen (s. Fig. 7), welche sie als eine Art Appressorium deuten.

Diagnose.

Einen ähnlichen Anblick wie die Piedrahaare gewähren die Haare bei Trichomycosis palmellina. Hier besteht auch ein feiner ungleichmäßiger Ueberzug der Haare (besonders in der Achselhöhle), der durch in Zoogloea eingebettete Mikrokokkenkolonien gebildet wird. Die mikroskopische Untersuchung läßt aber die Unterschiede in der Größe der Parasiten in auffallendster Weise erkennen. Verwechselungen mit Trichorhexis und den Pili moniliformes können bei Gebrauch des Mikroskops gleichfalls nicht vorkommen, da bei diesen Anomalien die Haare in ihrer Struktur beträchtlich verändert sind im Gegensatz zu der Trichosporie.

Literatur über Fadenpilze.

Literatur zu Allgemeines.

1. de Bary, Vergl. Morph. und Biologie der Pilze, 1884.
2. de Beurmann & Gougerot, Eine neue Mycose, die Hemisporose. Arch. f. Derm., Bd. 101, 297, 1910.
3. Bodin, E. & Gautier, Note sur une toxine produite par l'Aspergillus fumigatus. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 25, 1906, Mars.

4. Brefeld, Botan. Untersuchungen über Schimmelpilze, H. 4, S. 161 ff., 1881.
4a. — Untersuchungen aus dem Gesamtgebiete der Mykologie, 1884—1891.
5. Ceresoli, G., Ric. sull azione del radium rispetto alle muffe patogene e non patogene. Bullet. dell'ordine dei med. città e provinc. di Venezia, 1909.
6. Engler-Prantl, Die natürlichen Pflanzenfamilien, 1900.
7. Essinger, Ueber die Wirkung photodynam. Stoffe auf Fadenpilze. Diss. München, 1905.
8. Flügge, Die Mikroorganismen, 1883 und 1896: Frosch & Gotschlich.
9. Friedberger & Fröhner, Lehrbuch d. speziellen Pathol. d. Haustiere, 1900 u. 1910.
10. Grawitz, Beitr. zur syst. Botan. d. pflanzl. Parasiten. Virch. Arch., Bd, 70, 1876.
11. Jörgensen, Die Mikroorganismen der Gärungsindustrie, 1898.
12. Kitasato, Fusisporium moschatum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 365, 1889.
13. Kràl, Untersuchungen über Favus. Arch. f. Derm., 1891, Erg.-H. 1, S. 79.
14. Kruse, Allgemeine Mikrobiologie. Die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen, 1910.
15. Lafar, Technische Mykologie, 2. Abt., 1901.
16. Leunis, Synopsis, Bd. 3, 1886.
17. Ludwig, Lehrbuch der niederen Kryptogamen, 1892.
18. Matruchot & Dassonville, Bull. de la soc. myc., 4 mai 1891.
19. Nägeli, Die niederen Pilze, 1877 und Untersuchungen über niedere Pilze, 1882.
20. Nikitinsky, Ueber den Einfluß der Stoffwechselprodukte auf die Entwickelung der Schimmelpilze. Intern. Kongr. f. Hyg., Brüssel 1903, Sitzung v. 6. III. 1904.
21. Prantl-Pax, Prantls Lehrbuch der Botanik, Leipzig 1900.
22. Rosenbach, Ueber die tieferen eiternden Schimmelkrankheiten der Haut und über deren Ursache, Wiesbaden 1894.
23. Rindfleisch, Virch. Arch., Bd. 54, 1871.
24. Sabouraud, Les trichophyties humaines. Paris 1904.
25. v. Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. Jena 1892. Zum Studium der Systematik der Pilze besonders zu empfehlen.
26. Unna, Vorträge über Trichophytie und Favus. Deutsche med. Zeitschr., 1897, Nr. 88 u. 89.
27. Vuillemin, Développement des Azygospores chez les entomophthorées. Congr. de Paris 1900.
28. Zopf, Die Pilze in morphologischer, physiologischer, biologischer und systematischer Beziehung. Breslau 1890.

Literatur zur Geschichtlichen Uebersicht.

29. Bassi, Del mal de segno, calcinaccio o moscardino, 1837.
30. Baumgarten, Ueber pathogene pflanzliche Mikroorganismen. Deutsch. med. Zeitschr., 1884, Nr. 14, 15, 16. Lehrbuch der pathol. Mykologie, 1890.
31. Baumgarten & Müller, Mitteilungen über Versuche über akkomodative Züchtung von Schimmelpilzen. Sitzungsber. d. Königsb. med. Gesellsch. vom 9./I. 1882.
32. Berg, De la structure anatomico-microscopique du muguet. Clin. d. hôp., 1882.
33. de Beurmann & Gougerot, Les Exascoses. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris, 27 juillet 1909.
34. — — Eine neue Mykose: die Hemisporose. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 100, 297, 1910.
35. Bloch & Massini, Studien über Immunität und Ueberempfindlichkeit bei Hyphomycetenerkrankungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 63, 1909.
36. Chantemesse, Sur une tuberculose mycosique. Intern. med. Congr., 1890. p. 5.
37. Citron, J., Ueber das Verhalten der Favus- und Trichophytenpilze im Organismus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 49, 623, H. 1.
38. Degener, Ann. phys. méd. Vratisl. Tent., T. 28, 643. Zit. nach Virchow.
39. Eidam, Beitrag zur Biologie der Pflanzen. v. Cohn, Bd. 3, H. 3.
40. Gaffky, Mitteil. aus dem Kais. Ges.-Amte, 1881. Berl. klin. Wochenschr., 1881.

41. GRAWITZ, Ueber Schimmelvegetationen im tierischen Organismus. Virch. Arch., Bd. 81.
42. GROHE (BLOCK), Berl. klin. Wochenschr., 1870, Nr. 1. Greifswalder Diss., 1870.
43. GRUBY, Compt. rend., 1842, p. 634, und 1844, p. 585.
44. HARZ & BETZOLD, zit. bei SIEBENMANN, 1888.
45. HEUSINGER, Ueber die Entstehung niederer vegetabilischer Organismen auf lebenden tierischen Körpern, 1826, zit. bei VIRCHOW.
46. HORN, De situ correptis partibus corp. hum., viv., 1739, zit. bei VIRCHOW.
47. KAUFMANN, Recherches sur l'infection produite par l'Aspergillus glaucus. Lyon méd., T. 39, 1882.
48. LANGENBECK, Frorieps Notizen, 1839, zit. nach EULENB. Realenzykl. „Soor".
49. LEBER, Ueber die Wachstumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und tierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 11.
50. LICHTHEIM, Ueber pathogene Schimmelpilze. Berl. klin. Wochenschr., 1882, Nr. 9 u. 10. Ueber pathogene Mucorineen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, H. 2.
51. LINDT, Mitteilungen über einige neue pathogene Schimmelpilze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 31, 1, 1886.
52. LODE, Studien über die Absterbebedingungen der Sporen einiger Aspergillusarten. Arch. f. Hyg., Bd. 22, 107—152, 1902.
53. PLATO-NEISSER, Versuche über die Herstellung und Verwendung von Trichophytin. Arch. f. Derm., Bd. 60, 1902.
54. POTAIN, Un cas de tuberculose aspergillaire. L'Union méd., 1891.
55. RÉNON, Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris 1897. Sehr vollständige Literaturangaben.
56. SCHÖNLEIN, Zur Pathologie der Impetigines. Müllers Arch., 1839.
57. SIEBENMANN, Die Fadenpilze und ihre Beziehungen zur Otomycosis aspergillina, 1883. Neue Beiträge usw. zur Otomykose, 1888.
58. VIRCHOW, Beiträge zur Lehre von den bei Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 9, 1856.
59. ZENKER, Ber. d. Ges. f. Nat. u. Heilk., Dresden 1861/62, zit. nach BAUMGARTEN.

Literatur zu Abschnitt: Pathogene Schimmelpilze.

60. BODIN & GAUTHIER, Note sur une toxine etc., Nr. 3, p. 135.
61. BOURQUELOT & HÉRISSEY, Note concernant l'action de l'emulsin de l'Aspergillus niger sur quelques glucosides. Compte rendu de la Soc. de Biol., 1895.
62. CATHERINA, La causa della malattia dominante nei polli. Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 1900, Nr. 56.
63. CENI & BESTA s. u. Pellagra, S. 140.
64. COSTATIN & LUCET, Recherches sur quelques Aspergillus pathogènes. Ann. scien. natur., Sér. 9, Botan., T. 2 119—170, 1906.
65. FRÄNKEL, A., Bakteriologische Mitteilungen. Deutsch. med. Wochenschr., 1885.
66. HATCH & ROW, Fungus Disease of the ear. The Lancet, Dec. 1, 1900.
67. KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen, 1893.
68. LODE, Studien über die Absterbebedingungen einiger Aspergillusarten. Arch. f. Hyg., Bd. 22, 107—152, 1902.
69. LUCET, De l'aspergillus fumigatus chez les animaux domestiques et dans les œufs en incubation. Etude clinique et expérimentale, Paris 1897.
70. OTTO, M., Ueber die Giftwirkung einiger Stämme von Asp. fumig. u. Penicill. glauc. nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, 322—339, 1906.
71. PALTAUF, Mycosis mucorina. Virch. Arch., Bd. 102, 1885.
72. PASCHKIS, Wien. med. Jahrb., 1885, zit. nach KOBERT.
73. RIBBERT, Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper, Bonn 1887 (M. COHEN).
74. RAULIN, zit. nach KOBERT.
75. ZIEGENHORN, Versuche über die Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 21, 249. Aus der med. Klinik in Bern, 1886.

Bronchopneumonomykosen*).

76. BACCASANI, Aspergillus polmonare acuta primitiva. Gazzet. d. Ospedali e Clin., **1906**, Nr. 51, p. 592.
77. BLUMENTRITT, Ueber einen neuen im Menschen gefundenen Aspergillus (A. bronchialis). Bericht d. deutsch. bot. Gesellsch., Bd. 19, 442, **1900**.
78. BOYCE, Remarks upon a case of Aspergillus pneumonomycosis. Journ. of path. and bakt., **1892**, p. 163. Zit. nach SAXER.
79. COHNHEIM, Zwei Fälle von Mycosis der Lunge. Virch. Arch., Bd. 33, **1865**.
80. v. DUSCH & PAGENSTECHER, Fall von Pneumonomycosis. Virch. Arch., Bd. 11, 561, **1857**.
81. FOLGER, Pneumonomykose bei einer Kuh. Maanedskr. for Dyre, Bd. 18, 311.
82. FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrb. d. spez. Path., **1900** u. **1908**.
83. FRIEDREICH, Ein Fall von Pneumonomycosis aspergill. Virch. Arch., Bd. 10, 510. Zit. nach SAXER.
84. FÜRBRINGER, Beobachtungen über Lungenmykosen beim Menschen. Virch. Arch., Bd. 66, 330.
85. HELLENS, Zur Kenntnis der durch den Aspergill. fumig. in den Lungen hervorgerufenen Veränderungen. Arb. a. d. path. Inst. Helsingfors, **1906**, H. 1. u. 2.
86. HERTERICH, Ein Fall von Mycosis tracheae. Aerztl. Intelligenzbl., **1880**. Zit. nach SAXER.
87. KOCKEL, Demonstration eines Präparates von ausgeheilter Aspergillusmykose der Lunge. Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte. 69. Vers. Braunschweig.
88. KOHN, Ein Fall von Pneumonomycosis aspergillina. Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 50.
89. MACÉ, Etude sur les mycoses expériment. Arch. de parasit., T. 7, **1903**.
90. PEARSON & MAZYCK, P. RAVENEL: A case of Pneumonomycosis due to the fumigatus, **1900**. Enthält sehr instruktive Abbildungen.
91. PECH, zit. nach FRIEDBERGER & FRÖHNER, Bd. 2, 92.
92. PODACK, Zur Kenntnis der Aspergillusmykosen im menschl. Respirationsapparat. Virch. Arch., Bd. 139, 260, **1895**.
93. RISEL, Aspergillus niger bei Pneumonomycosis aspergillina. D. Arch. f. kl. Med., Bd. 85, 256. Genaues Lit.-Verz., auch älterer Arbeiten.
94. RIVOLTA, zit. nach ZÜRN, S. 359.
95. ROTHWELL, Experimental Aspergillosis. Journ. of path. and bact., Vol. 7, 34, **1901**.
96. SALISBURY, Die Folgen der Inhalation und Inokulation des Getreideschimmels, Journ. de chimie méd., **1863**, zit. nach STICKER.
97. SAXER, Pneumonomycosis aspergillina. Jena, Gustav Fischer, **1900**. Sehr zahlreiche zuverlässige Literaturangaben.
98. STICKER, Schimmelpilzerkrankungen der Lunge. Spez. Path. u. Ther. von NOTHNAGEL, Bd. 14, **1900**. Zahlreiche Literaturangaben.
99. TERSANCHY, Die Schimmelräude und die Atmungsbeschwerden der Arbeiter in den Schwammfabriken. Zit. nach STICKER.
100. THARY & LUCET, Recueil de méd. vétérinaire, **1895**. Zit. nach FRIEDBERGER & FRÖHNER.
101. VIRCHOW, Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., 9 Bände, **1856**. Hier findet sich eine sehr vollständige Literaturangabe älterer Arbeiten.
102. WEICHSELBAUM, Eine Beobachtung von Pneumonomycosis aspergill. Wien. med. Wochenschr., **1878**, S. 1289.
103. WHEATON, Case primarily of tubercle in which a Fungus grew in the bronchi and lung, simulating actinomycosis. Transact. of the Pathol. society of London, **1860**, p. 34.
104. ZIMMERMANN, zit. bei ZÜRN, S. 359.

Otomykosen.

105. HATCH & ROW s. Nr. 66.
106. KIRCHNER, Pityriasis versicolor im äußeren Gehörgang. Monatsschr. f. Ohrenheilkunde, **1885**, Nr. 3.

*) Die hier nicht angeführten Namen sind in der Literatur der geschichtlichen Uebersicht, S. 136, enthalten.

107. SIEBENMANN s. Literatur zur geschichtl. Uebersicht, Nr. 57; bringt ganz genaue Literaturangaben über Otomykosen.
108. URBANTSCHITSCH, Lehrb. d. Ohrenheilk., **1910**.
109. ZÜRN, Die pflanzlichen Parasiten, **1887**, S. 306. SPINOLA, zit. nach ZÜRN. GOTTI, GOODALL, zit. nach STICKER.

Die übrigen Literaturangaben nach SIEBENMANN.

Fadenpilze in der Nase, im Nasenrachenraum und in den Nebenhöhlen.

110. DEILE, Ansiedelung von Aspergillus fumigatus in beiden Nasenhöhlen bei Ozaena, Zeitschr. f. Ohrenh., Bd. 46, 386.
111. DUNN, Growth of the aspergillus glaucus in human nose. Arch. of Otologie, Vol. 24, **1895**.
112. MACKENZIE, Preliminary report on Aspergillus mycosis of the antrum maxillare. Bull. John Hopkins Hospital, Baltimore **1893**.
113. SCHUBERT, Zur Kasuistik der Aspergillusmykosen. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 36, 162, 1885.
114. — Fadenpilze in der Nase. Berl. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 39. In dieser Arbeit finden sich Literaturangaben.
115. ZARNIKO, Aspergillusmykose der Kieferhöhle. Deutsche med. Wochenschr., **1891**.

Keratomycosis.

116. BAUMGARTEN, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, Bd. 2, 897, **1890**.
117. BERLINER, Dissertation, **1882**.
118. BUCHANAN, A case of Keratom. Ophth. Rev., **1903**, p. 266.
119. FUCHS, Keratom. aspergill. Wien. klin. Wochenschr., **1894**, S. 305.
120. JOHNSON, Klin. M. f. Augenh., Bd. 2, 206, **1903**. Literatur!
121. KAYSER, Ein Beitrag zur Kenntnis der Keratomycosis. Klin. M. f. Augenheilk., Bd. 1, 50, **1903**. Ausgezeichnete Literaturangaben.
122. KAMPFERSTEIN, Ueber eine Schimmelpilzinfektion des Glaskörpers. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., S. 151.
123. KÖLLNER, Erkrankungen der Sklera durch Asp. fumig. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 16, 44, **1906**.
124. LEBER, Keratom. als Ursache der Hypopyonkeratitis. v. Gräfes Arch., Abt. 2, Bd. 25, 285, **1879**.
125. LIST, Untersuchungen über die in und auf dem Körper des gesunden Schafs vorkommenden niederen Pilze. Dissertation, Leipzig **1885**.
126. LÖWENSTEIN, Hyphomyceten des Tränenschlauchs. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 1, 141, **1909**.
127. MARTIN, Ein neuer Fall von Keratomycosis asperg. Arch. f. Augenheilk., Bd. 50, H. 3, p. 360.
128. OSTERROHT, Beitr. zur Kasuistik der Keratomycosis asperg. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 7, S. 173.
129. RÖMER, Eine intraokuläre Schimmelpilzinfektion. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 1, 331, **1902**.
130. SCHIRMER, Ein Fall von Schimmelpilzkeratitis. v. Gräfes Arch., Abt. 1.
131. UHTHOFF, Partielle Nekrose der menschlichen Hornhaut durch Einwanderung von Schimmelpilzen. Ebenda, Bd. 29, 178, 1883.
132. UHTHOFF & AXENFELD, Beitrag zur pathologischen Anatomie der eitrigen Keratitis. Ebenda, Bd. 42, **1896**.
133. ZADE, Beitr. zur Kenntnis der Keratomycosis aspergillina. Gräfes Arch., **1907**, H. 3.

Vorkommen von Schimmelpilzen im Magen.

134. ASCHER, Ueber Rhodomyces erubescens. Zeitschr. f. Hyg., **1900**, S. 475.
135. DE BARY, Beitrag zur Kenntnis der niederen Organismen im Mageninhalt. Arch. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 20, 243.
136. BENEKE, Ein Fall von Schimmelpilzgeschwür in der Magenschleimhaut. Frankfurter Zeitschr. f. Path., Bd. 7, Heft 1.
137. BOAS, Magenkrankheiten, 1. Teil, S. 218.
138. GRAWITZ, Ueber Schimmelvegetationen im menschlichen Organismus. Virch. Arch., Bd. 81, 355, **1880**.

139. EINHORN, Schimmelpilze im Magen. Deutsche med. Wochenschr., **1901**. Mit genauen Literaturangaben.
140. EICHHORST, Handbuch der spez. Pathol. u. Ther., Bd. 2, 170, **1900**.
141. KLEBS, Handbuch der path. Anatomie, **1869**.
142. LEUBE, Spez. Diagnose innerer Krankheiten.
143. MARCHAND, Verhandlung d. Deutschen path. Gesellsch., Bd. 14, **1910**.
144. NAUNYN, Ueber das Verhältnis der Magengärungen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 31.
145. PETERSEN, Zur Frage der Bedeutung etc. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 39.
146. TALMA, Von der Gärung der Kohlenhydrate im Magen. Zeitschr. f. klin. Med., **1898**, S. 512.

Pellagra.

147. ANTONINI & MARIANI, Untersuchungen über die Toxizität des Blutserums bei frischer Pellagra etc. Deutsche derm. Zeitschr., Bd. 9, H. 3.
148. AUDENINO, Gli ifomiceti in rapporto alla produzione della pellagra. R. Accad. di Med. di Torino, 7. Mai **1909** .
149. BABES & SION, Nothnagels Handbuch, Artikel Pellagra.
150. BERTARELLI, Der gegenwärtige Stand der Pellagrafrage in Italien. Centralbl. f. Bakt. (Ref.), Bd. 34, 104, **1904**.
151. BESTA, C., Sopra il potere patogeno dell' Aspergill. fum. Riv. speriment. di freniatria, Vol. 31, Fasc. 3/4.
152. CAMURRI, Einige Betrachtungen über die Pathogenese und die Bekämpfung der Pellagra. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 53, 438, **1910**.
153. CENI & BESTA, Ueber die Toxine von Asperg. fum. u. flavesc. und deren Beziehung zur Pellagra. Zit. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., **1902**, S. 930.
a) CENI, C., Localizzazione delle spore aspergillari nelle glandole mesenteriche dei pellagrosi e le loro consecutiva attenuazione. Rivista speriment. di freniatria, Vol. 29, **1903**, fasc. 3.
b) — Sulle proprietà patogeni d. Penicill. glaucum nell' etiologia della pellagra. Ebenda, **1903**, fasc. 4.
c) CENI, C. & BESTA, L'azione degli agenti esterni sopra le spore aspergillari in rapporto colla patogenesi della pellagra. Ebenda, **1903**, fasc. 4.
d) — — Le proprietà pathogene dell' Aspergillus niger in rapporto colla genesi della pellagra. Ebenda, **1905**, fasc. 4.
e) CENI, C., Potere patogeno dell' Aspergillus ochraceus e suo rapporto col l'etiologia et patogenesi della Pellagra. Ebenda, Vol. 30, **1905**, fasc. 2.
f) CENI & BESTA, Sclerosi in plache sperimentale da tessici aspergillari. Ebenda, Vol. 31, fasc. 2.
g) — — I penicilli nella etiologia e patogenesi della pellagra. Ebenda, Vol. 29, fasc. 4.
h) CENI, C., Le proprietà tossiche di alcuni ifomiceti in rapporto colle stagioni e col ciclo annuale dell' endemia pellag. Rivista pellag. ital., **1909**, Nr. 6.
i) — Di una nuova specie di Aspergillus varians e delle sue proprietà patogene in rapporto coll' etiologia della Pellagra. Riv. speriment. di freniatria, Vol. 31, fasc. 3/4.
k) CENI & BESTA, Sulla persistenza del potere vitale e patogeno della spora aspergillare nell' organismo animale. Ebenda, Vol. 31, fasc. 3/4.
l) CENI, Sul potere tossico di alcuni muffe gerucaniche crescinte in Italia. Ebenda, **1907**, fasc. 1/2, p. 552.
m) — Ulteriori ricerche sul ciclo biologico dei penicilli verdi in rapporto colle stagioni dell anno e colla Pellagra. Atti della soc. Italiano di patologia, 4. Oct. **1906**.
n) — Sulla modificazioni dei caratteri fisiologici dei Penicilli verdi in rapporto colla loro proprietà tossica. Ebenda.
o) — Di alcune nuove mufe velenore in rapporto coll' etiologia della pellagra. Ebenda.
154. DEJACO, Ueber Lokalisation und Natur der pellagrosen Hautsymptome. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 32.
155. GUYOT, Studi patologici e istologici sulla pellagra sperimentale. Gazetta degli Ospedali, **1908**, Nr. 95.
156. LUCKSCH, Untersuchungen zur Pellagrafrage. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 58, 479, **1908**.

157. Otto, Ueber die Giftwirkung einiger Stämme von Aspergillus fumig. und Penicillium glaucum nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, 322—339, **1906**.
158. Sturlis, Ueber ein in Schimmelpilzen vorkommendes Gift. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.
159. Tizzoni, Guido e Facoli, Gaetano, Saggio di ricerche batteriologiche sulla pellagra. Memorie della Reale Acad. dei Lincei, **1906**.
160. Wolfe, James, J., Pellagra. The causative agent and the method of infection. South Atlantic Quarterly, Vol. 9, **1910**, Nr. 1.

Schwarze Zunge.

161. Blegvad, N. Rh., Arch. f. Laryngol., Bd. 20, 197.
162. Ciaglinski & Hewelke, Ueber die sog. schwarze Zunge. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, **1893**.
163. Gottheil, Black Tongue; its Etiology. Arch. of Pediatrics, April 1899, zit. nach Jahrb. f. Kinderheilk., **1900**, S. 282.
164. Haenisch, Ueber die pathol. Anatomie u. Aetiologie der schwarzen Haarzunge. Arch. f. Laryngol., Bd. 20, 430.
165. Sendziak, Beitrag zur Aetiologie der sog. schwarzen Zunge. Monatsschr. f. Ohrenheilk., Jahrg. 28, Nr. 4.
166. Schmiegelow, zit. nach Heims bakt. Lehrb., **1898**, S. 443.

Hauterkrankungen.

167. Alibert, Monographie des dermatoses, T. 2, 645, **1835**, zit. nach Barbe.
168. Boström, Demonstration. Berl. klin. Wochenschr., 1886, Nr. 20.
169. Délépine, A case of mechanomycosis of the skin. Pathological society of London, **1891**.
170. Gomez, Thèse, Paris **1879**, zit. nach Barbe. La Pratique dermatologique par Besnier, Brocq, Jacquet, T. 1, 532, **1900**.
171. Montoya y Florez, Recherches sur les caratés de Colombie. Thèse de Paris, **1898**.
172. Olsen, zit. nach Baumg. Jahrb., **1886**, S. 326.
173. Rayer, Traité des maladies de la peau, T. 3, 896, **1835**, zit. nach Barbe.
174. Sabouraud & Barbe, La Pratique dermatologique, **1900**, p. 759.
175. Trump, Ueber saprophyte Schimmelpilze im Brustkrebs, **1889**.

Durch Schimmelpilze künstlich erzeugte Erkrankungen.

176. Ballin, Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 479, **1908**.
177. Baumgarten & Müller, Versuche über akkommodative Züchtung von Schimmelpilzen. Berl. klin. Wochenschr., **1882**, Nr. 32. Siehe auch geschichtl. Uebersicht.
178. Fraenkel, A., Bakteriologische Mitteilungen. Verhandl. d. Vereins f. innere Med., Sitzung am 13. Juli 1885. Deutsche med. Wochenschr., **1885**, S. 346, Nr. 31.
179. Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung. Die künstliche Anzüchtung gewöhnlicher Schimmelpilze zu Krankheitserregern. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1881, S. 126.
180. Grohe & Block, Experimente über die Injektion der Pilzsporen von Aspergillus glaucus und Penicillium glaucum. Berl. klin. Wochenschr., **1870**, Nr. 1.
181. Grawitz (außer den im geschichtl. Teil angeführten Arbeiten), Experimentelles zur Infektionsfrage. Berl. klin. Wochenschr., **1881**.
182. — Die Anpassungstheorie der Schimmelpilze und die Kritik des Kais. Ges.-Amtes. Berl. klin. Wochenschr., **1881**, Nr. 45.
183. Hügemeyer, Ueber Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Bonn **1888**.
184. Heider, Ueber das Verhalten der Ascosporen von Aspergillus nidulans im Tierkörper. Centralbl. f. Bakt., **1890**.
185. Kaufmann, s. geschichtl. Uebersicht u. Nouvelles expériences sur l'injection de spores d'Aspergillus glaucus. Lyon médical, 1882, Nr. 10.
186. Koch, Entgegnung auf den von Dr. Grawitz in der Berl. med. Gesellsch. gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze. Berl. klin. Wochenschr., **1881**, Nr. 52.

187. Leber, s. geschichtl. Uebersicht, 49.
188. Lichtheim, s. geschichtl. Uebersicht, 50.
189. Lindt, s. geschichtl. Uebersicht, 51.
190. Nippen, Beitr. zur Schutzimpfung, D. Bonn 1888.
191. Olsen & Gade, Undersogelser over Aspergillus subfuscus som patogen mugsop. Nord. med. Arkiv, 1886. Zit. nach Baumgartens Jahresber. Bd. 2, 326.
192. Ribbert, Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus. 59. Versamml. Deutscher Naturf., 1886.
193. Schütz, Ueber das Eindringen von Pilzsporen in die Atmungswege und die dadurch bedingten Erkrankungen der Lungen etc. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1884, S. 208.
194. Ziegenhorn, s. Literatur, S. 137, Nr. 75.

Die Soorpilzgruppe.

195. Achalme, Le champignon du muguet. Gaz. des hôpitaux, Paris 1891, Nr. 49.
196. Adametz, Unters. über die nied. Pilze d. Ackerkrume. Diss., Leipzig 1886.
197. Audry, Sur l'évolution du champignon du muguet. Rev. de méd., 1887.
198. Baginsky, Ueber Soorkulturen. Deutsche med. Wochenschr., 1885.
199. Baumgarten, Lehrb. d. path. Mykologie, 1890.
200. Berg, Ueber die Schwämmchen bei Kindern, Bremen 1842, Clin. des hôpitaux des enfants de Paris, 1842.
201. Birch-Hirschfeld, Soorknötchen in pneumonischen Lungen. Jahresber. d. Ges. f. Natur- u. Heilk., 1875, S. 31.
202. Bohn, Gerhardts Handb., Bd. 4, 1880.
203. Bonorden, Handb. d. allg. Mykologie, 1851.
204. Borri, Sul reperto di ammassi micelici di oidium nello stomaco. Gazz. med. Ital., 1905.
205. Buchner, Ueber pathogenetische Wirkungen der Pilzkeimkörper. Jahrb. d. ärztl. Vereins in München, 1841, zit. nach Kehrer.
206, Buhl, Centralbl. f. med. Wissensch., 1868.
207. Burchardt, Ueber Soor und den dieser Krankheit eigentüml. Pilz. Charité-Annal., 1864.
208. Cao, Oidien und Oidiomykosen. Zeitschr. f. Hyg., 34 Bände, 1900.
209. Charrin & Ostrowsky, L'Oidium albicans, agent pathogène général. Soc. de biol., Paris 1896.
210. Chiray & Sartory, Sur la présence constante de l'endomyces albic., parasite du muguet dans l'intestin des enfants qui ne sont par servis au soin. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1907, Nr. 4.
211. Cohendy, Sur le traitement du muguet chez le nouveau-né. Thèse Paris 1899, p. 31 ff.
212. Comby, Ther. Monatsschr., 1892.
213. Concetti, Arch. de méd. des enfants, 1900, Nr. 8.
214. Daïreuva, Rech. sur le champignon du muguet et son pouvoir pathogène. Nancy 1899. Sehr genaue französische Literaturangaben.
215. Denecke, Ein Fall von Soorinfektion als Beitrag zur Pathogenese des Soors. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 62, H. 5 u. 6, S. 548, 1902.
216. Döderlein, Das Scheidensekret, 1892.
217. Eppstein, Prager med. Wochenschr., 1880.
218. Ernst, Ueber eine Nierenmykose etc. Virch. Arch., 1894, S. 486.
219. Escherich, Die Darmbakterien, Stuttgart 1896; Der Borsäureschnuller. Ther. Gegenwart, N. F., Bd. 1, 7, 1899.
220. Fischer & Brebeck, Zur Morphologie, Biologie und Systematik der Kahmpilze, der Monilia candida und des Soorerregers. Jena, Gustav Fischer, 1894.
221. Fischl, Prager med. Wochenschr., 1886, Nr. 41.
222. Fournier, Ther. Monatsschr., 1889.
223. Freudenberg, Soor bei gesunden Menschen. Centralbl. f. klin. Med., 1886.
224. Friedberger & Fröhner, Lehrbuch der spez. Path. der Haustiere. 7. Aufl.
225. v. Frisch, Wiener klin. Wochenschr., Nr. 39, S. 877.
226. Galli-Valerio, Sur une variété d'Oidium albicans isolée des selles d'un enfant. Arch. de parasit., T. 1, Nr. 4, 1898.
227. Giulini, Soor der Vulva. Centralbl. f. Gynäk., 1891.
228. Grasset, Etude d'un champignon parasite de l'homme. Arch. de méd. expér., 1893; Etudes sur le muguet. Thèse Paris, 1894.

229. Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 70, 546, 1877. Ueber die Parasiten des Soors, des Favus und Herpes tonsurans. Ebenda, 1886. Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Ebenda, 1887. Die Stellung des Soorpilzes in der Mykologie der Kahmpilze. Ebenda, 1887.
230. Gross, Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Soors bei Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 42, 2, S. 177.
231. Gruby, Recherches anatomiques sur une plante cryptogame qui constitue le vrai muguet des enfants. Comptes rendus des séances de l'acad. d. sc. de Paris, T. 14, 1842.
232. Guidi, Mughetto micologia et metast. del mughetto. Firenze 1896.
233. Guimbretière, Essai sur l'angine pseudo-membraneuse due au muguet. Thèse Toulouse, 1896.
234. Hallier, Botan. Ztg., 1865. Die pflanzlichen Parasiten, 1866.
235. Hannover, Müllers Arch., 1842, zit. nach Kehrer.
236. Hansen, Neue Untersuchungen über Alkoholgärungspilze. Berichte der Deutsch. Botan. Gesellsch. Berlin, Bd. 5, 1884.
237. Haubner, zit. nach Friedberger & Fröhner.
238. Hausmann, Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane, 1870.
239. Heidsieck, Soorpilze in diphtherieverdächtigen Rachenabstrichen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 54, 108, 1910.
240. Heller, Tageblatt der 62. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, 1889, S. 342. Beiträge zur Lehre vom Soor. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 55, 123, 1895.
241. Herff, Samml. klin. Vorträge, Nr. 137. Zit. nach Centralbl. f. Bakt., 1895, S. 751.
242. Heubner, Ueber einen Fall von Soorallgemeininfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 33 u. 34.
243. v. Hibler, Ueber einen Fall von Pyämie mit Soorinfektion. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36.
244. Hickel, Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Soorerregers. Sitzungsber. d. math.-naturwiss. Klasse der Akad. d. Wissensch. in Wien, 1. Abt., Bd. 115, 159, 1907.
245. Hochheim, Ein Beitrag zur Kasuistik der Pneumonomycosis aspergillina. Virch. Arch., Bd. 169, 163, 1902.
246. Hönerkopff, De natura Aphtharum. Diss., 1843, zit. nach Kehrer
247. Jacobitz & Kayser, Säurefeste Bacillen in Blasinstrumenten und ihre Bedeutung für die Diagnostik. Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 1175.
248. Jahn, G. A., Hufelands Journal, Bd. 62, 1826. Zit. nach Kehrer.
249. Ibrahim, Ueber eine Soormykose der Haut im frühen Säuglingsalter. Archiv. f. Kinderheilk., Bd. 15, H. 1 u. 2, S. 91.
250. Jochmann, zit. bei Heidsieck, S. 111.
251. Kehrer, Ueber den Soorpilz. Eine med.-botan. Studie, Heidelberg 1883.
252. Kitt, Bakterienkunde, 1899.
253. Klemperer, Ueber den Soorpilz. Diss. Berlin, 1886. Ueber die Natur des Soorpilzes. Centralbl. f. klin. Med., 1885, Nr. 50.
254. Kosegarten, Inaug.-Dissertation, Kiel 1878.
255. Laboulbène, Recherches anatomiques et classifiques sur les affect. pseudomembraneuses. Paris 1861.
256. Langenbeck, Frorieps Notizen, 1839, Nr. 252, zit. nach Kehrer.
257. Langerhans, Ein Fall von Soor des Oesophagus mit eiteriger Entzündung der Schleimhaut. Virch. Arch., 1887.
258. Laurent, Observations sur le champignon du muguet. Bull. de la soc. belge de micr., 1890.
259. Lebrun, Thèse de Paris, 1883.
260. Legay & Legrain, zit. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 702.
261. Linossier & Roux, Sur la morphologie et la biologie du champignon du muguet. Compt. rend. de l'acad. d. sc., 1889. Sur la mycose expérimentale due au champignon du muguet. Lyon médical, 1889. Recherches biologiques sur le champignon du muguet. Arch. de méd. expérim. et d'anatomie pathologique, 1890.
262. List, Untersuchungen über niedere Pilze auf und in dem Körper des gesunden Schafes. Dissert. Leipzig, 1885.
263. Marantonio, Contributo alla biologia del fungo del mughetto. Ann. dell'Instit. d'igiene del Università di Roma, 1893, p. 199.

264. Maresch, Zur Kenntnis der Soormykose des Magens. Zeitschr. f. Heilk., 1907, Abt. f. path. Anat., H. 2.
265. Mayer, Georg, Ueber das Wachstum von Mikroorganismen auf Speicheldrüsen und Mucinnährböden. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, Nr. 20, 21 u. 22, 1899.
266. Mayer, S., Ein Soorileus. Prager med. Wochenschr., 1909, S. 75.
267. Monnier, Considérations sur les mycoses cérébrales et plus particulièrement sur la généralisation du muguet. Gazette médicale de Nantes, 1897, zit. nach Noisette.
268. Moro, Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 11, H. 5. a) Erkrankungen der Mundhöhle. Handbuch f. Kinderheilk. von Pfaundler & Schlossmann, 1906.
269. Nakayama, Pneumonomycosis aspergillina hominis. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 24, 1903.
270. Neumann, Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques, 1892.
271. Noisette, Recherches sur le champignon du muguet. Thèse de Paris, 1898.
272. Oesterlen, Arch. f. phys. Heilk., 1842. Mikroskop. Untersuchungen der Aphten. Roser-Wunderlichs Arch., Stuttgart 1842.
273. Oliver, Preliminary report on a peculiar infection of the mouth and throat, with a new variety of oidium resembling thrush, 1904. California State journ. of med., San Francisco, Aug.
274. Olav Johan Olsen, Zur Pleomorphismusfrage. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 3, 276, 1897.
275. Ostrowsky, Recherches expérimentales sur l'infection générale produite par le champignon du muguet. Thèse de Paris, 1896.
276. Parrot, Du muguet gastrique et de quelques autres localisations de ce parasite. Arch. de phys., T. 2, 1869.
277. Pineau, Le muguet infectieux et plus particulièrement le muguet infectant ou généralisation du muguet chez l'homme. Thèse de Paris, 1898.
278. Plaut, Beitrag zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik, Leipzig 1885. a) Neuer Beitrag zur Systematik des Soorpilzes, Leipzig 1887. Studien zur bakteriellen Diagnostik der Anginen. Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 49.
279. Quinquaud, Nouvelles recherches sur le muguet. Arch. d. phys., 1868.
280. Rabinowitsch, Lydia, Untersuch. über path. Hefearten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896.
281. Reess, Ueber den Soorpilz. Sitzungsber. d. phys.-med. Soc. zu Erlangen, Juli 1877. Ist Soor und Kahmpilz identisch? 1878.
282. Ribbert, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche med. Wochenschr., 1885. Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus. Tageblatt der 59. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, 1886.
283. Rissel, Aspergillus niger bei Pneumonomycosis aspergillina. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 85, H. 1—2, 256.
284. v. Ritter, Zur Kasuistik der Pneumonomycosis aspergillina hominis. Prager med. Wochenschr., 1902, Nr. 1 u. 2.
285. Robin, Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants, Paris 1853. Zit nach Daïreuva.
286. Roger, Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'Oïdium albicans. Société de biologie, Paris 1896.
287. Schech, Krankheiten der Mundhöhle usw.
288. Schmidt, Ueber die Lokalisation des Soorpilzes usw. Zieglers Beitr., Bd. 8, 1890.
289. Schmorl, Ein Fall von Soormetastase in der Niere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890.
290. Senator, Pneumaturie. Intern. Beitr. zur wissensch. Med., Bd. 3, 317. Berlin 1891.
291. Sendziak, Ein ungewöhnlicher Fall von Soor der Mundhöhle, des Nasenrachenraums und des Larynx. Arch. f. Laryng., Bd. 3, 4, S. 421.
292. Soltmann, Eulenburgs Realencyklop.
293. Srebrny, Soor bei gesunden Erwachsenen. Arch. f. Laryngol., Bd. 16, 36, 1904.
294. Steiner, Beiträge zur Pathogenese des Soorpilzes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 385.

295. DE STÖCKLIN, Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levures trouvées dans les angines suspectes de diphtérie. Arch. de méd. expérimentale, janvier 1898.
296. STOOSS, Zur Aetiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis aphthosa und des Soors. Ann. suisses des sc. méd., 1895.
297. STUMPF, Untersuchung über die Natur des Soorpilzes. Centralbl. f. klin. Med., 1886.
298. TAUBE, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 28.
299. TEISSIER, Angine pseudo-membraneuse produite par le champignon du muguet. Arch. de méd. expér., 1895. Contribution à l'étude du champignon du muguet. Arch. de méd. expér., 1897.
300. THORNER, Soor des Rachens nach Influenza. New Yorker med. Monatsschr., Bd. 4, zit. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 764.
301. TOMARKIN, zit. von STOECKLIN, S. 6.
302. TORDÉUS, Essai sur le muguet des nouveau-nés, Bruxelles 1882. Muguet primitive de la gorge. Journ. de méd. de Bruxelles, 1885.
303. TROISIER & ACHALME, Sur un cas cliniquement identique au muguet et cause par une levure véritable. Archives de médecine expérimentale, 1893, zit. nach NOISETTE.
304. VALENTIN, Ein Fall von Soor des Mittelohres. Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 26.
305. VIRCHOW, Spez. Path. u. Ther., Bd. 1, 358.
306. VOGEL, JUL., Pilzbildung bei Aphthen. Allg. Ztg. f. Chir., 1842—1847, zit. nach KEHRER.
307. VUILLEMIN, Les caractères spécifiques du champignon du muguet. (Endomyces albicans.) C. R. Ac., 24. oct. 1898. a) Les formes du champignon du muguet. Revue mycologique, T. 21, 1899. b) Différence fondamentale entre le genre Monilia et les genres Scopulariopsis, Acmosporium et Catenularia. Bull. de la Société Mycologique de France, 1911.
308. WAGNER, Zur Kenntn. des Soors des Oesophagus. Im Lehrb. d. Kinderheilk., 1868.
309. WIDAL, ABRAMI, JOLTRAIN, BRISSAUD & WEILL, Serodiagnostic mycosique. Ann. d. l'Inst. Past., 1910, Nr. 1.
310. ZALESKY, Ein Fall von Soor im Magen. Virch. Arch., Bd. 31.
311. ZENKER, Soor in Gehirnabszessen. Ber. d. Ges. f. Natur- u. Heilk., 1861.
312. ZÜRN-PLAUT, Die pflanzlichen Parasiten, 1889. Aeltere Literaturangaben über Veterinärmedizin.
313. ZUSCH, Soorpilz bei Noma. Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 20.

Dermatomykosen.

314. ANDERSON, On the parasitic affection on the skin. London 1868.
315. AUSPITZ & SCHIFF, Favus. Eulenburgs Realenzyklopädie.
316. BÄRENSPRUNG, Erythrasma. Charité-Annalen, Bd. 6, 150, 1862.
317. BASSI, Del mal del segno, calcinaccio o moscardino, 1837.
318. BAZIN, Recherches sur la nature et le traitement des teignes. Paris 1853. Leçons théoriques sur les affections cutanées parasitaires. Paris 1858.
319. BEHREND, G., Ueber Trichomycosis nodosa (JUHEL RÉNOY), Piedra (OSORIO) Berl. klin. Wochenschr., 1890.
320. BENNETT, On the vegetable nature of tinea favosa, 1842. Favus. Monthl. journ. of med. sc., Vol. 11, 1850, zit. bei FRIEDREICH, Virch. Arch., Bd. 13, 287.
321. BERNHARDT, Erbgrind. Wien. Klin., 1901, H. 9.
322. BIRO, Untersuchungen über den Favuspilz. Arch., 1893.
323. BLOCH, Die Lehre von den Dermatomykosen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 93, H. 1 u. 2, 1908.
324. BOER, Zur Biologie des Favus. Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph., 1887, S. 429.
325. BODIN, Note sur le Favus de l'homme. Ann. de derm. et de syph., 1893. Sur la pluralité du Favus. Ebenda, 1894. Sur le champignon du Favus de la Souris. Arch. de Parasitolog., T. 5, Nr. 1, 1902.
326. BURCHARDT, Ueber eine bei Chloasma vorkommende Pilzform. Preuß. Vereinsztg., 1859.
327. BUKOWSKI, Ein Beitrag zur Kenntnis der experim. und klin. Eigenschaften des Achorion Schönleinii. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 51, 365, 1900.
328. CAZENAVE, Traité des maladies du cuir chevelu. Paris 1850. Leçons cliniques sur les maladies de la peau. Gaz. des hôp., 1850.

329. St. Cyr, Beobachtungen über Tinea favosa bei Haustieren. Recueil de méd. vétér., 1869, ref. in der Oesterr. Vierteljahrsschr. f. Veterinärkunde, Bd. 33, 1870, und andere Arbeiten über dasselbe Thema, angegeben in der Dissert. v. Römisch: Ueber Favus und Favusbehandlung, Freyburg 1891.
330. Draper, Observation de souris faveuses, 1854.
331. Dubreuilh, Précis de dermatologie, Paris 1899.
332. Eichstedt, Pityriasis versicolor. Frorieps Notizen, 1846.
333. Elsenberg, Ueber den Favuspilz. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 21, 1889.
334. Fabry, Klinisches und Aetiologisches über Favus. Arch., 1889.
335. Fenger, Die Uebertragung des Trichophyton von einer Katze auf den Menschen. Herings Repert. f. Tierheilk., Jahrg. 27.
336. Frank, Favus. Monatsh., Bd. 12, 1891.
336a. Furthmann s. unter Neebe.
337. Gerlach, Ueber Flechten bei Hühnern, Hunden und Rindern. Gurlt u. Hertwigs Magazin f. Tierheilk., 1857 u. 1859.
338. Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 70, 1877. Ueber die Parasiten des Soors, Favus und des Herpes tonsur. Virch. Arch., Bd. 103, 1886.
339. Gruby, Comptes rendus Acad. d. Sc., T. 13, Paris 1841. Ueber Tinea Favosa. Müllers Arch., 1842, S. 22. Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu. Comptes rendus de l'Acad., 1844.
340. Hallier und Hallier & Zürn, Zahlreiche Arbeiten aus den Jahren 1865 bis 1873, genau angegeben in Zürn-Plaut, Die pflanzl. Parasiten, 2. Aufl., 1887, S. 16.
341. Haubner, Landwirtschaftl. Tierheilkunde.
342. Hebra, Med. Jahrb. Wien, 1855.
343. Helbert & Schrader, Mäusegrind. Virch. Arch., Bd. 15.
344. Heusinger, 1826, zit. nach Virch. Beitr. zur Lehre von den bei Menschen vork. Parasiten. Virch. Arch., Bd. 9, 1856.
345. Jadassohn, Demonstrationen von Favuskulturen. Verhandl. d. Deutsch. derm. Ges., 1889. Bemerkungen zu der Arbeit Elsenbergs. Arch., 1890.
346. Jessner, Favusstudien. Berl. klin. Wochenschr., 1893.
347. Kaposi, Pathol. u. Ther. d. Hautkrankh., 1899, S. 977.
348. Köbner, Klin. u. experim. Mitteil. a. d. Derm., Erlangen 1864.
349. Kluge, Unters. über den Favuspilz. Derm. Zeitschr., Bd. 2, 141, 1896.
350. Kràl, Mitteil. über Hautmikrophyten. Verhandl. d. Deutsch. derm. Ges., Kongr. 1889, S. 84. Ueber den Favuserreger. Wien. med. Wochenschr., 1890, S. 1441. Unters. über den Favus. Arch., 1891, Erg.-Heft 1, S. 79. Ueber den Pleomorphismus path. Hyphomyceten. Arch., Bd. 27, 1894.
351. Kundrath, Gastroenteritis favosa. Wien. med. Bl., 1884, Nr. 49.
352. Lesser, Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh.
353. Mahon Jeune, Recherches sur le siège et la nature des teignes, 1829.
354. Malmsten, Trichophyton tonsurans, Stockholm 1845.
355. Meissner, Pilzbildung in den Nägeln. Arch. f. phys. Heilk., Stuttgart 1853.
356. Marianelli, Achorion Schönleinii, Pisa 1892.
357. Megnin, Comp. rend. de la soc. de biol., 1881, zit. nach Sabrazès.
358. Mibelli, Sul favo, Milano 1892. Sehr gute Literatur.
359. Neebe & Unna, Die bisher bekannten neun Favusarten. Monatsh. 16, 1893.
359a. Neebe & Furthmann, Vier Trichophytonarten. Monatsh., Bd. 8, 1891.
359b. Nicolau, Etude sur la trichophytie du cuir chevelu en Roumanie (Tr. viol.). Ann. de derm. et de syph., T. 10, 1909.
360. Osorio, zit. bei Gustav Behrend, Realenzyklopädie von Eulenburg.
361. Perroncito, Il Trichophyton tonsurans, vegetante sopra un ovino. Torino 1872.
362. Petersen, Enzyklopädie der Haut- u. Geschlechtskrankh. von Lesser. Art. Favus, 1900.
363. Peyritsch, Beitrag zur Kenntnis des Favus. Wien. med. Jahrb., 1869, ref. Arch. f. D., 1869.
364. Pick, Unters. über die pflanzl. Hautparas. Verhandl. der Zool.-bot. Ges., Wien 1865. Ueber Favus. Prager med. Wochenschr., 1887. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 12, 1891. Unters. über Favus. Erg.-Heft 1 des Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 23, 1891. Der augenblickliche Stand der Dermatomykosenlehre. IV. Kongreßber. der Deutsch. derm. Ges., 1894.
365. Plaut, Dermatomykosen. Handb. der Hautkrankh. von Mracek, Wien 1905.

366. Quincke, Ueber Favuspilze. Arch. f. experim. Path., 1886. Ueber Favus. Monatsh., 1887.
367. Remak, Diagnost. u. pathog. Untersuchungen, 1845, zit. nach Jarisch.
368. Sabouraud, Favus. La pratique dermatol., 1900.
369. — Les teignes, Paris 1910.
370. Sabrazès, Favus de l'homme, de la poule et du chien, 1893.
371. Sabrazès & Brengues, Productions de godets faviques par l'inoculation à l'homme et à la souris d'un trichophyton pyogène. Compt. rend. de l'acad., 1898, Nr. 16.
372. Simon, Favus bei Mäusen. Arch. f. Derm., 1872 u. 1873.
373. Schönlein, Zur Pathologie der Impetigines. Müllers Arch., 1839.
374. Siedamgrotzky, Ueber Alopecie der Hunde. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen, 1871, zit. nach Zürn.
375. Tischutkin, Die Pilze der Gattung Achorion. Dissert. St. Petersburg, 1894.
376. Unna, s. auch Neebe, Mykologische Beiträge, 1880. Drei Favusarten. Monatsh., 1892. Piedra nostras. Medinalzeitung, 1895. Piedra nostras, Festschr., 1896.
377. Verujsky, Rech. sur la morph. et la biol. du trich. et de l'achor. Ann. de l'inst. Past., 1887.
377a. Welsch, Ueber die Mannigfaltigkeit der Wachstumsformen der pathogenen Schimmelpilze. Arch., Bd. 37, 1896.
378. Weyl, Die pflanzlichen paras. Hautkrankheiten. Handbuch d. speziellen Pathologie u. Therapie von Ziemssen, 1884.
379. Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud et Weill, Sérodiagnostic mycosique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 24, Nr. 1, p. 1, 1910.
380. Willan & Bateman, Delineations of cutaneous diseases. London 1817.
381. Wilson, On the Phytopathology of the skin and Nosophydermata. London 1864.

Favus.

382. Bizzozero, Ueber die Mikrophyten der normalen Oberhaut des Menschen. Virch. Arch., Bd. 98, 1884.
383. Behrend, Ueber Herpes tonsurans und Favus. Arch., 1884.
384. Bloch, Bruno, Das Achorion violaceum, ein bisher unbekannter Favuspilz. Derm. Zeitschr., Bd. 18, H. 9, 1911.
385. Bodin, Sur un nouveau champignon du favus (Achorion gypseum). Ann. de derm. u. syph., 1907, p. 585.
386. Collas, Note sur la teigne des ongles, indépendant de toute autre manifestation de favus. Arch. de méd. naval, T. 8, Paris 1867. Zit. nach Heller.
387. Dubreuilh & Sabrazès, Nota sul fungo del favo. Giorn. ital. delle Mal. venere et della Pelle, 1891.
388. Dyce Duckworth, Brit. med. journ., 1873, p. 515. Zit. nach Jarisch.
389. Ercolani, Del onychomycosis dell uomo et dei solipedi. Journ. de Micrologie, Vol. 4, Paris 1880. Zit. nach Heller.
390. Fabry, Klinisches und Aetiologisches über Favus. Arch., 1889.
391. Fournier, Etude sur la trichophytie des ongles. Journ. de mal. cutan. etc., 1889/90. Zit. nach Heller.
392. Friedberger & Fröhner, Lehrb. der spez. Path. u. Ther. d. Haustiere, 1900, 1908.
393. Heller, Die vergleichende Pathologie der Haut, Berlin 1910; n. Jarisch-Matzenauer, 2. Aufl., 1908.
394. Jarisch, Die Hautkrankheiten, 2. Hälfte, Wien 1900.
395. Joseph, Lehrbuch der Haarkrankheiten, Leipzig 1910.
396. Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, Wien 1899.
397. Matruchot & Dassonville, Bull. de la Soc. mycologique de France, 4. Mai 1899.
398. Megnin, P., Comptes rendus de la soc. de biol., 1886. Différence sp. entre le champignon de la teigne des poules et celui de la teigne faveuse dem. par la culture. Soc. de biol., 15. Mai 1890.
399. Mewborn, Journ. of cutan. diseases, 1903, p. 11.
400. Neebe & Unna, Die bisher bekannten 9 Favusarten. Monatsh. 16, 1893.
401. Neisser, Krankheiten der Haut: Favus. Handb. d. prakt. Med., 1901.
402. Plaut, Beitrag zur Favusfrage. Centralbl. f. Bakt., 1892. Züchtung der Trichophytiepilze in situ. Nachtr. Centralbl. f. Bakt. u. Par., 1902.

403. Purser, Two cases of onychomycosis. The Dublin journ. of med. sc., **1865**. Zit. nach Heller.
404. Ripping, Ueber d. Therap. d. Onychomycosis. Deutsch. Klin., Berlin **1865**. Zit. nach Heller.
405. Sabouraud, Les trichophyties pilaires de la barbe. Ann. de derm., **1893**, p. 832. Trichophytie d'origine aviaire. Ann. de derm., **1894**, p. 807.
406. Sabouraud, Suis & Suffron, La crête blanche et son parasite Achorion Gallinae. Rev. vétérin. de Toulouse, **1909**.
407. Schahbasian, Zur Behandlung des Favus. Inaug.-Diss., Berlin **1910**.
407[a]. Silpari, Eugenio, Di alcuni casi non comuni di Tigna Favosa Generalizzata. Clin. dermosifilopatica della R. Univ. di Napoli, **1901**.
408. Schuster, Ueber Favusbehandlung. Monatshefte, **1889**.
409. Tomasczewski, Kulturelle und experimentelle Untersuchungen über Ach. Schönl. u. Ach. Quinckeanum. Derm. Zeitschr. von Lassar, **1911**, H. 10.
409[a]. Unna, Histopathologie, s. auch Neebe.
410. Wälsch, Zur Anatomie des Favus. Arch., Bd. 31, **1895**. Ueber Favus bei Tieren und dessen Beziehungen zum Favus des Menschen. Prager med. Wochenschr. (Festnummer Pick), **1898**.
411. Zinser, Ueber die Behandlung des Favus mit Wärme. Arch., Bd. 29, **1894**.

Mikrosporie.

412. Adamson, Observation on the parasites of Ringworm. Brit. journ., **1895**, Nr. 81, 7; enthält vorzügliche Zeichnungen von Trichophytie- und Mikrosporiehaaren.
413. Bargum, Kerion bei Mikrosporie. Monatsh., Bd. 39, **1909**.
414. Berger, Die Behandlung der Mikrosporie etc. mit Röntgenstrahlen. Arch. f. Derm., **1907**, S. 179.
415. Bloch, Zur Lehre von den Dermatomykosen. Arch. f. Derm., Bd. 93, H. 1 u. 2, **1908**.
416. Bodin, Les teignes tondantes du cheval et leurs inoculat. humaines. Thèse, Paris **1896**.
417. Bodin & Almy, Le microsporon du chien. Recueil de méd. vétérin., **1897**.
418. Bodin, Sur la forme Oospora Streptothrix du Microsporon du cheval. Annales **1899**.
419. Bosselini, Di una specie di tigna da Microsporon Audouini Var. equi forma oospora Bodin. Clinic. dermosif. dell. Univers. di Bologna, **1900**.
420. Bunch, On Ringworm Infection in Man and Animals. British medical journ., **1901**, 9. Febr.
421. Chajes, Med. Klinik, **1908**, Nr. 24. Ueber Mikrosporieerkrankung der behaarten Kopfhaut. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 32. Sitzungsber. der Berl. Dermat. Ges., Juni **1908**.
422. Colcott Fox & Blaxall, An Inquiry into plurality of the fungi causing ringworm. Brit. journ., **1896**.
423. Collavitti, Trichophyton cutaneo. Riforma med., **1896**, Nr. 41—43.
424. Courmont, Types nouveaux de teignes exotiques. Arch. de méd. expér., **1896**, p. 200.
425. Duclaux, Séance de la soc. de biol. Paris, 16./1. **1886**.
426. Ducrey & Reale, Kongreß in London, **1896**.
427. Dubreuilh, Précis de dermatologie. Paris **1899**.
428. Frédéric, Beitrag zur Frage der Mikrosporie. Arch. f. Derm.,**1902**.
429. Furthmann & Neebe, Vier Trichophytonarten. Monatsh. f. Dermatologie, Bd. 13, **1891**.
430. Given, Clinical and microscopical varieties of ringworm. Brit. journ. of derm., **1899**, Nr. 131.
431. Glaser, Eine Mikrosporie Epidemie. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 23.
432. Gunsett, Eine kleine Epidemie von Microsp. Audouini in Straßburg, 1902. Arch. f. Derm.
433. Hallopeau-Leredde, Traité pratique de dermatologie, **1900**.
434. Heller, Die Krankheiten der Nägel. Berlin **1900**. Ausgezeichnete Literaturtabelle.
435. His, Verhandl. der Deutschen Derm. Gesellsch., IX. Kongreß, **1907**, S. 134. Schweiz. Blätter für Schulgesundheitspflege, 4. Jahrg., Nr. 5, **1906**.
436. Köbner, Klinische und experimentelle Mitteil. aus der Derm. u. Syph., **1864**.

437. KRÀL, Ueber den Pleomorphismus pathogener Hyphomyceten. Arch. f. Dermat. u. Syph., 1894.
438. KRÖSING, Weitere Studien über Trichophytonpilze. Arch., Bd. 35, 1896.
439. KUGEL, Münch. med. Wochenschr., 1901.
440. LESSER, Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten.
441. MARIANELLI, Sul trichophyton tonsurans. Clinica derm. del r. instituto di studi sup. pratici etc., Siena 1893.
442. MIBELLI, Di un caso di Tigna del Gruby-Sabouraud osservato in Parma. Milano 1897.
442a. MINNE, Un nouveau Microsporum. Verhandlungen, 1908.
443. MORRIS, Ringworm in the light of recent research. London 1898 (sehr schöne Photogramme!).
444. PASSINI, Di una epidemia di Tigna Microsporica osservata in Italia. Giornale italiano delle malattie venere e della pelle, T. 3, 1908.
445. PELAGATTI, Ueber die Morphologie der Trichophytonpilze, Monatsh., 1899.
446. PETERSEN, Enzyklopädie der Haut- und Geschlechtskrankheiten v. LESSER, 1900.
447. PLAUT, a) Dermatomykosen. Mraćeks Handb. der Hautkrankh., 1907. b) Technisches und Theoretisches beim Nachweis der Hyphomyceten in der Haut. Festschr. von UNNA, Bd. 2, 1910. (Artikel „Mikrosporie", Encycl. Jahrbücher von EULENBURG, 1911.)
448. POLLITZER, Ueber eine Endemie von Herpes tonsurans. Festschr. f. Kaposi. Arch. 1900.
449. ROBERTS, Untersuchungen über Reinkulturen des Herpes - tonsur. - Pilzes. Monatsh. f. Derm., 1889; Brit. med. journ., 1894; Journ. of path., August 1895, zitiert nach MORRIS.
450. ROSENBACH, Ueber die tieferen eiternden Schimmelerkrankungen der Haut. Wiesbaden 1894.
451. SABOURAUD, Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, I. Mém. Annales de dermat. et de syphil., T. 3, 1892. Note sur l'hypothèse d'une existence saprophyte des trichophytons. Ebenda, T. 4, 1893. Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, II. Mém. Les trichophytons à grosses spores. Ebenda, T. 4, 1893. Contribution à l'étude de la trichophytie humaine, III. Mém. Etude synthétique de la trichophytie à grosses spores. Les trichophytons animaux sur l'homme. Trichophyties pilaires de la barbe. Ebenda, T. 4, 1893. Note sur trois points de l'histoire etc. Ebenda, T. 5, 1894. Sur une mycose innominée de l'homme. La teigne tondante spéciale de Gruby, Microsporon Audouini. Ebenda, 1894, Nr. 2. Rapport sur la trichophytie. Ebenda, T. 5, 1894. Les trichophyties humaines avec atlas. La teigne trichophytique et la teigne spéciale de Gruby, Paris 1894. Wichtige Zusammenfassung. Trichophytie d'origine aviaire. Annales, T. 5, 1894. Zusammenfassende Uebersicht. Monatsh., 1896, S. 576. La Pratique dermatologique. Trichophytie, 1900. Les teignes, 1910.
452. SCHRAMEK, Ueber Mikrosporie. Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 48, S. 1712.
453. v. SEHLEN, Ueber Fruktifikationsformen und Wachstum des Trichophyton tonsurans. Tagebl. d. 62. Versamml. Deutscher Naturf., 1889, S. 399 u. 594.
454. UNNA, Bemerkung über Züchtung und Pluralität der Trichophytonpilze. Monatsh., 1897.
455. VERUJSKI, Recherches sur la morphologie et la biologie du Trichophyton tonsurans et de l'Achorion. Annales de derm. et de syph., 1887.
456. VUILLEMIN, Qu'est-ce le Microsporon Audouini Gruby? Lons-Le-Saunier, 1900.
457. WÄLSCH, Ueber die Mannigfaltigkeit der Wachstumsform pathogener Hyphomyceten (kultureller Pleomorphismus) insbesondere des Pilzes des Eczema marginatum. Archiv, Bd. 37, 1896.
458. WHITE, Vegetable Parasites and the diseases caused by their growth, 1874.
459. ZOLLIKOFER, zit. bei BLOCH.

Trichophytie.

459a. ADAMSON, Kulturen von verschiedenen Arten der Trichophytiepilze. Monatshefte, Bd. 22. London, derm. Gesellsch. Brit. journ., 1896.
460. — Zahlreiche Arbeiten, besonders über Therapie und Varietäten aus den Jahren 1895—1909. S. besonders Index Bibl. bei SABOURAUD, Teignes
461. ALDERSMITH, zit. nach MORRIS, Ringworm and Alopecia areata, 4th ed. London 1897, p. 36.

462. Anderson, Mc Call. Parasitic diseases of the skin. 1868.
463. Arnozan & Dubreuilh. De la trichophytie des mains et des ongles. Arch. cliniques de Bordeaux. Févr. 1892. Nr. 1 u. 2.
464. Auché & Le Dantec. Nouvelle mucédinée pyogène parasite de l'homme. Arch. de méd. expér., 1894.
465. v. Bärensprung. Annalen der Charité. Bd. 6. 1855.
466. Besnier, Brocq & Jacquet. La pratique dermatologique. 1900. Unentbehrliches Handbuch.
467. Bodin. s. oben und Note mycologique sur le microsporon trouvé à Parme par Mibelli. Anno 1897.
468. Colcott Fox & Blaxall. Zahlreiche Arbeiten von 1896—1909. Vollständiges Verzeichnis in Sabouraud. Les teignes. p. 824.
469. Crocker. Diseases of the skin. 2nd ed., London 1893, p. 812. zit. nach Morris.
470. Doutrelepont. Ein Fall von parasit. Sycosis. Monatsh., 1883.
471. Epstein & Tuch. Archiv. Bd. 22. 365. 1895.
1896 p. 45 u. 60.
472. Frédéric. Beitrag zur Frage der Mikrosporie. Arch., Bd. 56. H. 1. 1902.
473. Gruby. Sur une espèce de mentagre contagieuse résultant du développement d'un nouveau cryptogame dans la racine des poils de la barbe chez l'homme. Compt. rend., T. 15. Paris 1842. Recherches sur la nature, le siège et le développement du porrigo decalvans ou phyto-alopécie. Ebenda. T. 17. Paris 1843.
474. Gunsett. Eine kleine Epidemie von Mikrosporon in Straßburg. Archiv. 1902. 1. IX.
475. Halkin. Teigne de la barbe due au microsporon du chien. Bull. de la soc. belge de derm. et de syph., 1907/08. Nr. 2. p. 31.
476. Lombardo. Du pigment des trichophytons pendant leur vie parasitaire. Giornale italiano delle malattie venere e della pelle, 1910, fasc. II. p. 205: Eulenburg, 1911.
zit. nach Ann. de derm. et de syph., T. 2, 1911, Nr. 5.
477. Philippson, A., Wie behandelt man die Furunkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 18.
478. Plato. Ueber den Nachweis feinerer Wachstumsvorgänge in Trichophytie- und anderen Fadenpilzen mittels Neutralrot. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 38. 1901.
479. (Plato-Neisser. Versuche über die Herstellung und Verwendung von Trichophytin. Archiv. Bd. 50. 1902.
480. Plaut. Gibt es in Hamburg eine Mikrosporie? Monatshefte. Bd. 30. Demonstrationen einiger Trichophytiekulturen. Aerztl. Verein in Hamburg. Münch. med. Wochenschr., 1900. Artikel „Trichophytie" in Encyclop. Jahrb. von Eulenburg. 1911.
481. — Dermatomykosen. Handb. der Hautkrankh. von Mraček.
482. Sabouraud. Les Teignes. 1910.
483. Suis & Suffran. Note préliminaire sur le microsporum lanosum du chien. Ann. de derm. et de syph., 1908.
484. Trachsler. Das Vorkommen der Mikrosporie in Hamburg. Monatshefte. Bd. 26. 275. 1898.
485. Ullmann. Zur Aetiologie und Histologie der Trichomycosis tonsurans. Wien. klin. Wochenschr., 1896.
486. Unna. Histopathologie. Trichophytie und Favus. Deutsche Medizinalzeitung 1897. Nr. 88 u. 90. Bemerkungen über Züchtung und Pluralität der Trichophytiepilze. Monatshefte. 1896.
487. Wälsch. Beiträge zur Anatomie der Trichophytiasis. Archiv. Bd. 35.
488. White. Ringworm as it exists in Boston. Journ. of cutan. and genit.-urinary diseases. 1899. zit. nach Frédéric.
489. Welander. Einige Versuche Herpes tonsurans capillitii mit Wärme zu behandeln. 1900.

Faviforme Pilze.

489a. Bodin. Les teignes tond. du Cheval. Thèse. Paris 1896. Sur le Favus à lésions trichophoïdes. C. r. soc. Biol., 1896.
489b. Dalla Favera. Les trichoph. dans la province de Parme. Ann. de derm..
489c. Fox & Blaxall. An inquiry into plural. of Fungi. Brit. journ. of derm.
489d. Mc Leod. Trichophytie des oiseaux. Derm. soc. of London, 1901.
489e. Plaut. Handb. von Mraček. p. 633—642.
489f. Sabouraud. Les teignes.

Barttrichophytie.

490. Bazin, Considération sur la mentagre et les teignes de la fasc., Paris 1854.
491. Doutrelepont, Ein Fall von parasitärer Sycosis. Monatshefte, Bd. 2, Nr. 4, 1883.
492. Levin, Charité-Annal., Bd. 1, 1876, zit. nach Weyl.
493. Michelson, Archiv, 1869, zit. nach Weyl.
494. Köbner, Ueber die Sycosis und ihre Beziehungen zur Mycosis tonsurans. Virch. Arch., Bd. 22, 1861.
495. Tanturri, Morgagni, 1871, p. 130, zit. nach Weyl.
496. Ullmann, Zur Aetiologie und Histologie der Trichomycosis tonsurans. Wien. klin. Wochenschr., 1896. Gute Literaturangaben.
497. Unna, Histopathologie.
498. Wälsch, Beiträge zur Anatomie der Trichophytosis. Archiv, 1896.
499. Ziemssen, Greifswalder mediz. Beiträge, 1863, zit. nach Weyl.

Eccema marginatum.

500. v. Bärensprung, Charité-Annalen, 4. Jahrg., 1855, p. 150.
501. Devergie, Traité pratique des maladies de la peau. Paris 1854.
502. Hebra, Handb. d. spez. Path. u. Ther. von Virchow, Bd. 3, 1860.
503. Sabouraud, Les Teignes.
504. Spiegler, Histologische Studien über das Eccema marginatum. Archiv, Bd. 38, 1897.
505. Wälsch, Ueber die Mannigfaltigkeit usw., s. oben, 1896.

Nägelerkrankungen.

Genaue Literatur bei Heller, Die Krankheiten der Nägel, Berlin 1900.

506. Arnozan & Dubreuilh, De la trichophytie des mains et des ongles. Arch. cliniques de Bordeaux, 1892.
507. Anderson, Mc. Call, On the treatment of diseases of the skin. London 1872.
508. Dubreuilh, Zahlreiche Arbeiten aus den Jahren 1890—98, s. Sabouraud, Les Teignes, p. 822.
509. Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, 1899.
510. Meissner, Pilzbildung in den Nägeln. Arch. f. phys. Heilk., 1853.
511. Pelizarri, Ueber Trichophytie. XII. Kongr. zu Pavia. Monatshefte, 1887, S. 1049.
512. Purser, Two cases of onychomycosis. Dublin journ. of med. sc., 1865.
513. Virchow, Archiv, Bd. 9, S. 587.

Tropische Formen.

514. Castellani, Brit. med. journ., Nov. 1905. Transact. of the internat. congr. of derm., New York 1907. Ceylon med. rep., 1905/06/07/08.
515. Croker, Skin Diseases, 1905.
516. Jeanselme, Dermat. exotique, Paris 1907.
517. Koch, Framboesia tropica und Tinea imbricata. Archiv, 1902.
518. Nieuwenhuis, Arch. f. Derm., 1907.
519. Patrick Manson, Notes on Tinea imbricata, an Undescribed Spec. of Body Ringworm, 1884.

519a. Perry, Ceylon med. rep., 1907/08.

520. Sabouraud, Pratique dermatologique. Besnier usw., T. 1, 759, 1901.
521. — Archives de méd. expérim., 1907.

Seltene Formen der Trichophytie.

522. Auché & Le Dantec, Nouvelle mucédinée pyogène, parasite de l'homme. Arch. de méd. expérim., 1894.

522a. Bur, Ueber eine vesico-pustulöse Affektion des äußeren Gehörganges, verursacht durch Mikrophyten und pathogene Bakterien. Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 66, 53.

523. Giletti, Tricofitiasi Primitiva della Mucosa Boccale. Torino 1895.
524. v. Hebra, H., Ueber eine eigentümliche, bisher noch nicht beschriebene Dermatomykose. Wien. med. Blätter, 1881, Nr. 39 u. 40.
525. Stern, Ueber einige bisher noch nicht beschriebene Formen von Herpes tonsurans. Festschrift, Bd. 2, 1896.

Trichophytie der Tiere.

Gute Literaturangaben in Heller: Die vergleichende Pathologie der Haut. Berlin, Hirschwald, **1910**.
526. Bazin, Recherches sur la nature et traitement des teignes, **1853**, zit. nach Zürn.
527. Bodin, Note additionnelle sur la forme Ooospora du Microsporon du cheval. Arch. de parasitol., T. 2, Nr. 4, **1899**.
528. Le Calvé & Malherbes, Sur un trichophyt. du cheval à cultures lichenoides. Arch. de parasitol., T. 2, 218, **1899**. Nouvelles recherches sur le trichophyton minimum. Arch. de parasitol., T. 2, 489, **1899**.
529. Fehr, **1840**, zit. nach Zürn, S. 265.
530. Friedberger & Fröhner, Pathologie und Therapie der Haustiere, **1900**.
531. Hahn, Jahresbericht der Münchener Tierarzneischule, **1861**, S. 26, zit. nach Zürn.
532. Papa, **1840**, zit. nach Zürn, S. 265.
533. Zürn, Die pflanzlichen Parasiten, **1887**.

Toxine, Immunität und Allergie.

534. Amberg, The cutaneous trichophytia reaction. Journ. of experim. Med., Vol. 12, 435, **1910**.
535. Bloch, Zur Lehre von den Dermatomykosen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 93, Heft 1 u. 2.
536. Bloch & Massini, Studien über Immunität und Ueberempfindlichkeit bei Hyphomycetenerkrankungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 63, **1909**.
537. Bloch, Medizinische Klinik, **1911**, Nr. 16.
538. Bruck & Kusunoki, Ueber spezifische Behandlung der Trichophytien. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 24, S. 1110.
539. Bruhns, Neuere Anschauungen und Erfahrungen über die Trichophytieerkrankung. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.
540. Bruhns & Alexander, Zur Frage der Immunität nach Trichophytieerkrankungen. Dermat. Zeitschr., Bd. 17, **1910**, Heft 10.
541. Calderone, Contributo speriment. alla biologia del trich. e dell' Ach. Schoenl. Comm. alla soc. Ital. di Derm., **1899**.
542. Plato-Neisser, Versuche über die Herstellung und Verwendung des Trichophytin. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 60, **1902**.
543. Truffi, Ricerche sulla tricofitina. Clinica med. ital., **1903**, H. 10 u. **1904**.

Diagnose.

544. Török, Spezielle Diagnostik der Hautkrankheiten. Wien, Alfred Hölder, **1906**.

Pityriasis versicolor.

545. Allen, J., Festschrift für Neumann, zit. nach Tièche.
546. Cavagnis, Contributo sperimentale alla dottrina della ereditarietà della tuberculosi e sulla eziologia della tuberculosi. Atti del r. instit. Venet. d. scienze, Vol. 3, 4, 5, ser. 6, 1885 et **1886**.
547. Duguet & Héricourt, Sur la nature mycosique de la tuberculose et sur l'évolution bacillaire du Microsporon furfur, son champignon pathogène. Le progrès méd., 8./V. **1886**.
548. Eichstedt, Pityriasis versicolor. Frorieps Notizen, **1846**.
549. Gaston & Nicolau, Culture du micr. furfur sur milieu solide placentaire. Soc. franç. de derm., 2 avril **1902**.
550. Kotljar, Morphologie des Microsporon furfur. Russ. Wratsch, **1892**, Nr. 42, 43. Nach dem Ref. aus dem Archiv, Bd. **26**, 312 und Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 406.
551. Köbner, Klinische und experimentelle Mitteil. aus der Derm. u. Syphil. Jahresb. d. Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur, **1866**, S. 181.
552. Lesser, Lehrbuch der Hautkrankheiten.
553. Leistikow, Therapie der Hautkrankheiten, Hamburg **1897**.
554. Matakieff Ilia, Le Pityriasis versicolor et son parasite, Nancy **1899**.
555. Matzenauer, Archiv, Bd. 56, 165, **1901**.
556. Payne, Monatshefte für pr. Derm., Bd. 6, 180.
556a. Plaut, Handbuch von Mraćek.
557. Sabouraud, Pratique dermatologique, **1900**.

558. v. Sehlen, Ueber die Züchtung von Pityriasis versicolor mit Demonstrationen. Tagebl. der 62. Naturf.-Vers. Heidelberg 1890, S. 600.
559. Smith, Ein seltener Fall von Pityriasis versicolor, zit. nach Monatsh., Bd. 25, 1897.
560. Spietschka, Untersuchungen über das Microsporon furfur. Archiv, Bd. 37, 1896.
561. Tièche, Ein Beitrag zur Kenntnis der Mikroorganismen der Kopfhaut. Arch. f. Derm., Bd. 92, 1908.
562. Unna, Histopathologie: Saprophytien. Eine ringförmige Varietät von Pityriasis versicolor. Mykolog. Beiträge, Hamburg.
563. Vörner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
564. Vuillemin, Les caractères spécifiques du champignon du pityriasis versicolor. (Malassezia furfur.) Compt. rend., 1899, Nr. 17.
565. Wälsch, Weitere Mitteilungen zur Pathologie der Hyphomykosen. Anatomie der Pityr. versicolor. 1896.
566. Wolff, Pityriasis versicolor. Enzyklopädie von Lesser, 1900.

Erythrasma.

567. v. Bärensprung, Charité-Annalen, 1855.
568. Balzer, Annales de Dermat., T. 4, 681, 1883.
569. Balzer & Dubreuilh, Annales de Dermat., T. 5, 597, 1884.
570. Behrend, Realenzykl. von Eulenburg.
571. Bizzozero, Virch. Arch., Bd. 98, 441, 1885.
572. Burchardt, Med. Zeitung, 1859.
573. Ducrey & Reale, Contrib. allo stud. dell' Erythrasma. Napoli 1893, zit. nach Jarisch.
574. Hebra, Archiv, 1869, S. 163.
575. de Michele, Erythrasma. Monatshefte, Bd. 3, 1884.
576. Riehl, Ueber Erythrasma. Wien. med. Wochenschr., 1884.
577. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten bei Menschen. Wiesbaden 1884, S. 117.
578. Sabouraud, Pratique dermat. Erythrasma.
579. Simon, Die Lokalisation der Hautkrankheiten. Berlin 1873.
580. Vörner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
581. Wolff, Realenzyklop. von Lesser, 1900.

Trichosporie.

582. Behrend, Ueber Trichomycosis nodosa. Berl. klin. Wochenschr., 26. Mai 1890. Demonstrationen, Archiv, 1891.
583. Beigel, Sitzungsber. der math.-naturw. Klasse der Wien. Akad., Bd. 17, 1865, zit. nach Vuillemin.
584. Besnier, Piedra. Traduction, T. 2, zit. nach Jarisch.
585. Desenne, Sur la piedra, nouvelle espèce d'affection parasitaire des cheveux. C. r. de l'acad., 1./7. 1878, zit. nach Vuillemin.
586. Dohi & Ohno, Résumé d'observations cliniques et botaniques faites sur des cas de Piedra observés au Japon. Société de derm. et de syph., Séance du 2./3. 1911. Bull. de la soc. Franc., Nr. 3, p. 113.
587. Knoch, Journ. d. russ. Kriegsdepartem., Bd. 95, 1866, zit. nach Vuillemin.
588. Lindemann, Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilk., Bd. 13, 1876, zit. nach Vuillemin.
589. Magalhaes, Le microphyte de la Piedra. C. r. de l'acad., 14./10. 1901.
590. Migula. System der Bakterien, 1900.
591. Morris, Med. times and gaz., Vol. 1, 409, 1879, zit. nach Behrend.
592. Osorio, zit. nach Behrend.
593. Pick, Vierteljahrsschrift f. Dermatol., Bd. 7, 625, 1876.
594. Renoy, Juhel, De la piedra. C. r. de la Société de biolog., 1./12. 1888. De la trichomycose nodulaire. Annal. de derm., 25./8. 1888.
595. Renoy, Juhel & Lion, Recherches sur la trichomycose. Ebd., 1890.
596. Trachsler, Ueber die feineren Unterschiede zweier Fälle von Piedra nostras. Monatshefte, 1896.
597. Unna, Ueber Piedra nostras. D. m. Z., 1895. Zwei Fälle von Piedra nostras. Naturforscher-Versamml., Lübeck 1895, Lewins Festschrift, 1896.
598. Vuillemin, Trichosporum et Trichospories. Paris 1902.
599. Welker, zit. nach Leunis, Bd. 3, 189, 1886.

Tafelerklärungen.

Tafel I. Pathogene Schimmelpilze.

Fig. 1. Aspergillus niger. Zentrum schwarz mit gelben Streifen.
„ 2. Mucor racemosus. Zentrum gelblichrot, Randstrahlen weiß.
„ 3. Mucor corymbifer. Zentrum gelblichgrau, Randstrahlen kurz, weiß.
„ 4. Aspergillus fumigatus. Zentrum gelblich-graugrün.
„ 5. Soor verflüssigend. Zentrum rötlich.
Alle Kulturen auf Maltosepeptonagar.

Tafel II. Favuspilze.

Fig. 6. 4 Wochen alte Kultur von Achorion Schönleinii auf Maltoseagar. Wachstyp.
„ 7. 4 Wochen alte Kultur von Achorion Schönleinii auf Bierwürzeagar. (Anderer Stamm.)
„ 8. 4 Wochen alte Kultur von Achorion Schoenleinii auf Bierwürzeagar. Derselbe Stamm wie Fig. 6.
„ 9. 3 Monate alte Kultur von Körperfavus auf Traubenzuckeragar in KRÀLscher Kammer.
„ 10. 4 Wochen alte Kultur von Mäusefavus auf Maltoseagar.
„ 11. 5 Tage alte Kultur von Mäusefavus auf Maltoseagar.

Tafel III. Favuspilze.

Fig. 12. In situ-Kultur von Favus mit Ektosporenbildung (Lupe!) am 3. Tag der Entwicklung.
„ 13. Dieselbe Kultur wie Fig. 12 an anderer Stelle: Endokonidienzerfall (Lupe!).

Mikrosporiepilze.

„ 14. Reagenzglaskultur von Microsporon Audouini SABOURAUD vollentwickelt auf Maltoseagar.
„ 15. 4 Wochen alte Kultur von Microsporon Audouini SABOURAUD auf Maltoseagar in ERLENMEYER.

Tafel IV. Mikrosporiepilze.

Fig. 16. 4 Wochen alte Kultur von Microsporon lanosum BODIN im ERLENMEYERschen Kolben auf Maltoseagar.
„ 17. Plattenkultur von Microsporon lanosum auf Maltoseagar.
„ 18. Haar von Mikrosporie des Menschen (Variet. lanosum). Stück aus dem inneren Sporenmantel.

Tafel V. Mikrosporiepilze.

Fig. 19. Haar von Mikrosporie des Menschen (Varietät lanosum). Intrapiläres Mycel.
„ 20. Haar von Mikrosporie des Menschen (Varietät lanosum). Stück aus dem äußeren Sporenmantel. Mycelien steigen aus dem Haarinneren empor und bilden Ektosporenhaufen.

Tafel VI. Trichophytiepilze.

Fig. 21. 4 Wochen alte kraterförmige Kopftrichophytiekultur.
„ 22. 4 Wochen alte Kopftrichophytiekultur (acuminée?) auf Maltoseagar.
„ 23. 4 Wochen alte Katzentrichophytiekultur, Gehirntyp auf Maltoseagar.
„ 24. 4 Wochen alte Körpertrichophytiekultur auf Maltoseagar (Gypseum-Gruppe).
„ 25. Trichophyton crateriforme, 4 Wochen alte Maltosekultur, Stamm SABOURAUD.
„ 26. Trichophyton niveum, 4 Wochen alte Kultur auf Maltoseagar. Stamm von SABOURAUD.

Tafel VII. Trichophytiepilze.

Fig. 27. Haar von Trichophytie des kindlichen Kopfes mit resistentem Mycel (Antiformin-Gramfärbung).
„ 28. Haar von Trichophytie des kindlichen Kopfes mit aufgelöstem Mycel (Antiformin-Gramfärbung).
„ 29. Spindelsporen von einer Trichophytiekultur.
„ 30. Favusähnlicher Pilz, 3 Monate alte Kultur in KRÀLscher Kammer.

Pathogene Schimmelpilze.

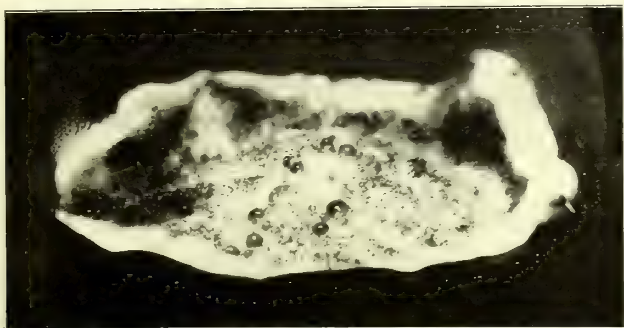


Fig. 1.

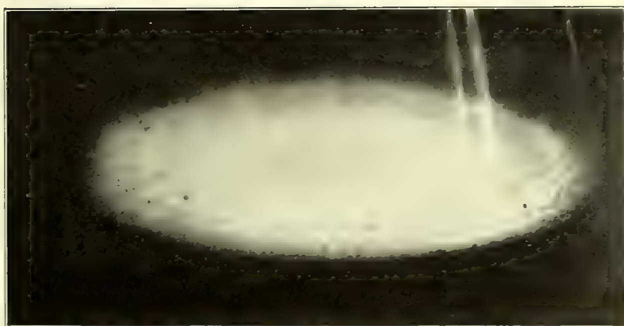


Fig. 2.

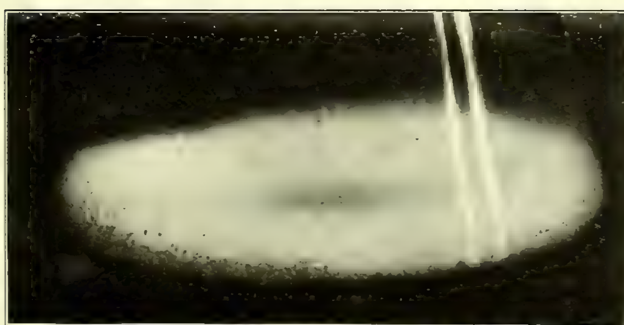


Fig. 3.

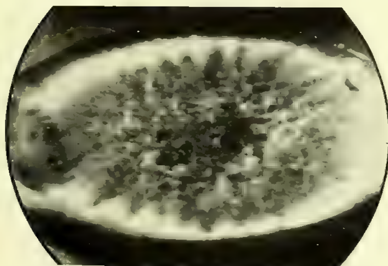


Fig. 4.

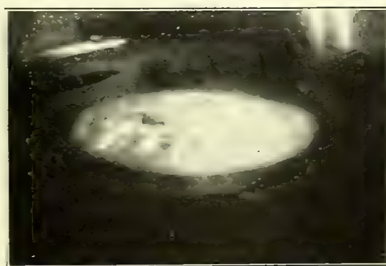


Fig. 5.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Favuspilze.

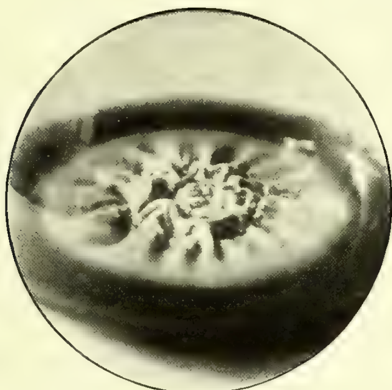


Fig. 6.



Fig. 7.

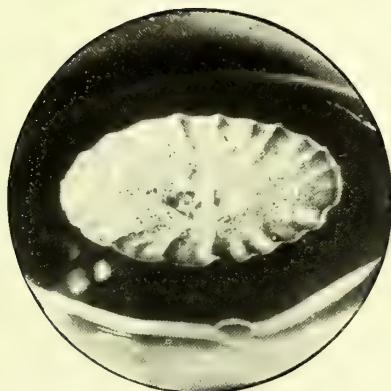


Fig. 8.

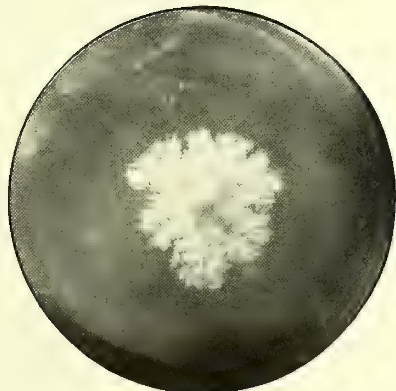


Fig. 9.

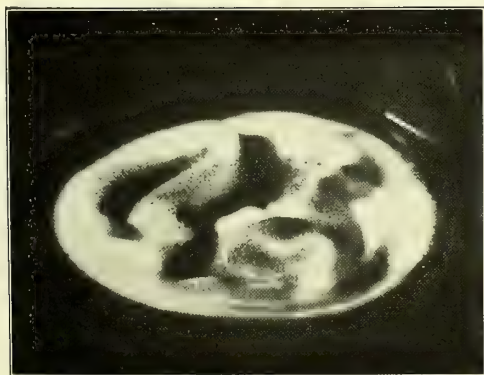


Fig. 10.



Fig. 11.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Favuspilze.

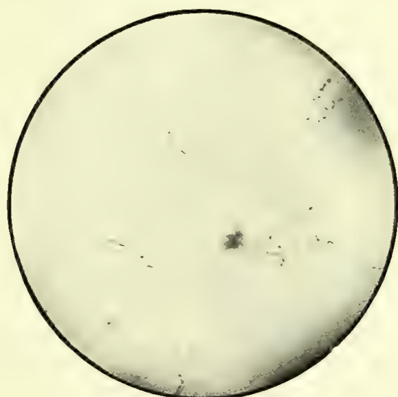


Fig. 12.

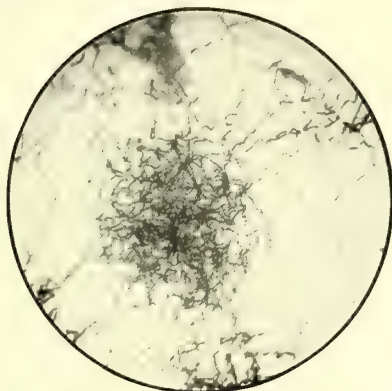


Fig. 13.

Mikrosporiepilze.



Fig. 14.



Fig. 15.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Mikrosporiepilze.



Fig. 16.

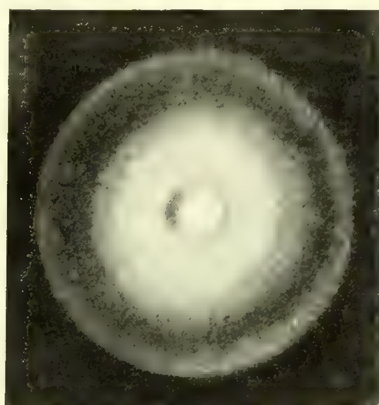


Fig. 17.

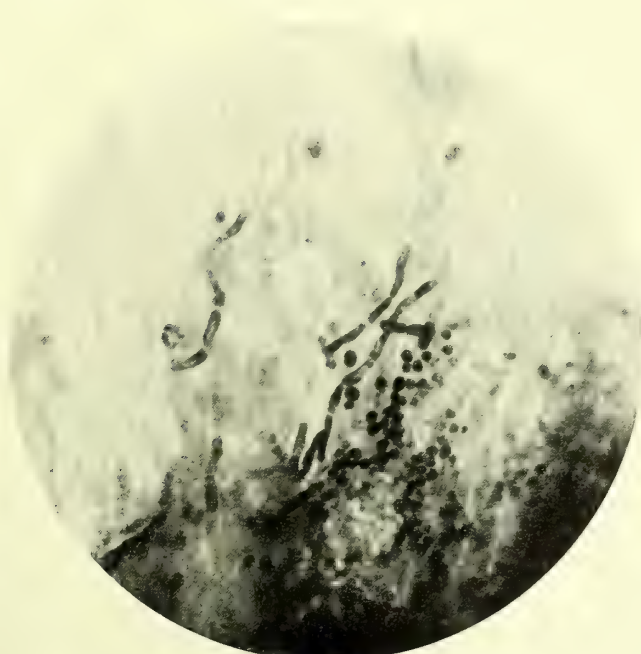


Fig. 18.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**

Mikrosporiepilze.

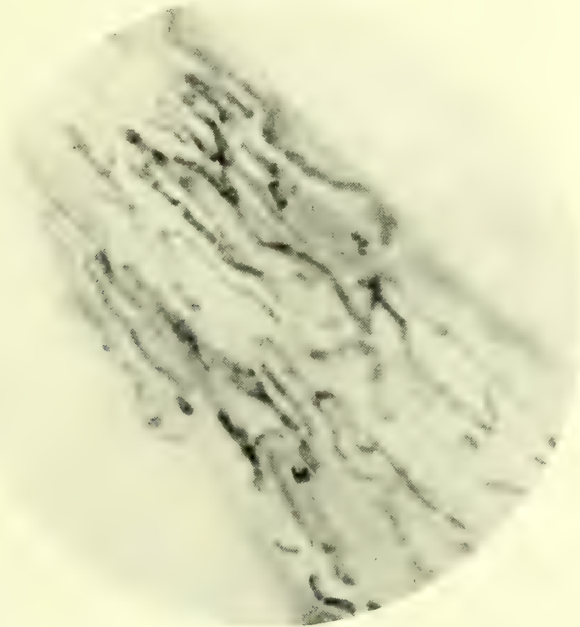


Fig. 19.

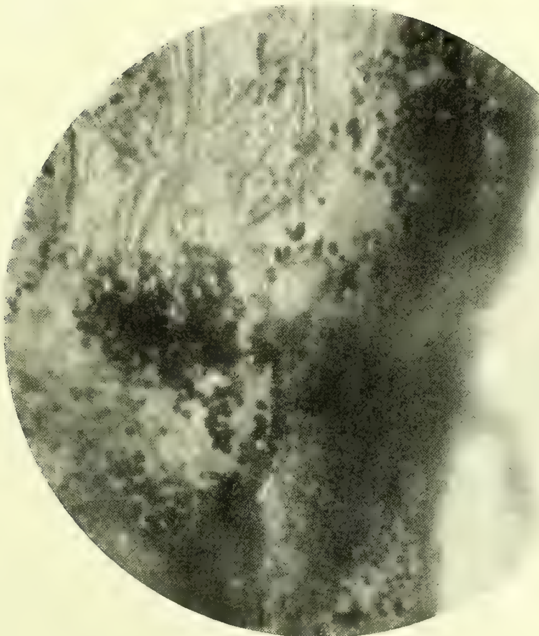


Fig. 20.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Trichophytiepilze.

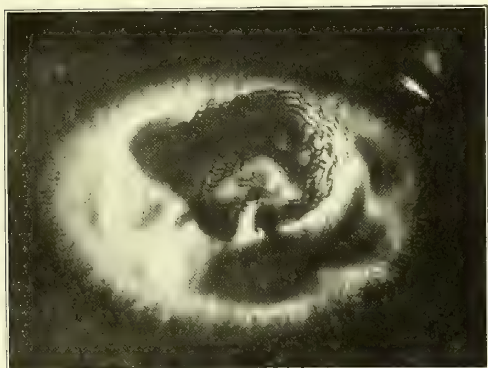


Fig. 21.



Fig. 22.

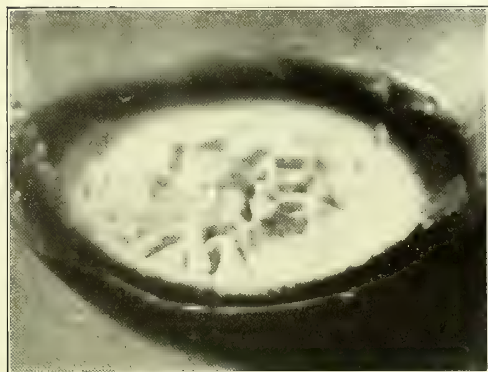


Fig. 23.



Fig. 24.



Fig. 25.

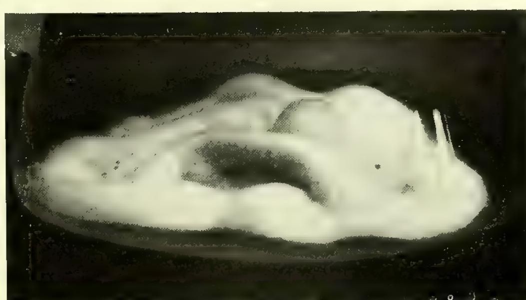


Fig. 26.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Trichophytiepilze.

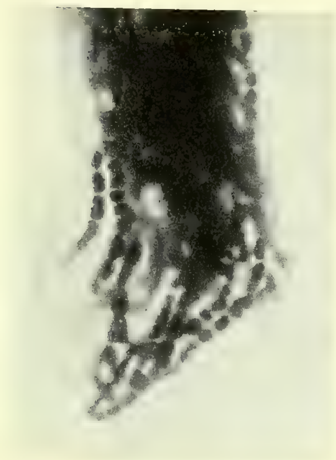


Fig. 27.

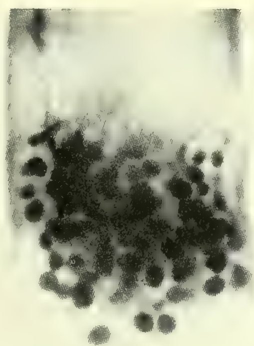


Fig. 28.



Fig. 29.

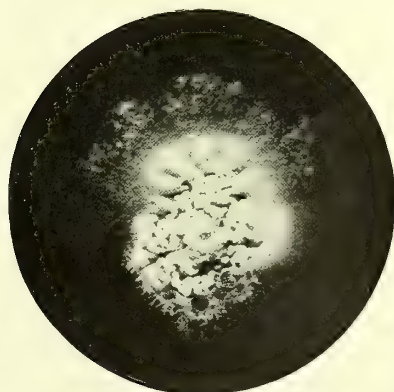


Fig. 30.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

III.

Die Sprosspilze.

Von

Prof. Dr. **A. Buschke**
in Berlin*).

Mit 2 Tafeln und 9 Figuren im Text.

Einleitung.

Schon 1870 wurde der Gedanke, ob Hefepilze als Krankheitserreger auftreten können, von GROHE in Greifswald ventiliert. In einer Sitzung des Greifswalder medizinischen Vereins berichtete er über Versuche an Tieren, denen er Schimmel- und Hefepilze in das Blut und in die Bauchhöhle eingespritzt hatte. Die Tiere gingen zugrunde; leider habe ich aber eine ausführliche Arbeit über den Gegenstand nicht auffinden können. 1872 machte POPOFF schon einwandfreiere Versuche derart, daß er käufliche Preßhefe trocknete, zu Pulver verrieb und Aufschwemmungen und Filtrate Hunden subkutan, intravenös und in die Bauchhöhle injizierte. Ein Teil der Tiere ging an Sepsis schnell zugrunde, bei anderen entwickelten sich in den Nieren, der Milz, den Lungen tuberkelähnliche Knötchen, in denen allem Anscheine nach der Autor Hefen nachwies. Von besonderer Wichtigkeit ist eine Arbeit von METSCHNIKOFF aus dem Jahre 1884, welcher bei Daphnien eine durch Hefen hervorgerufene Krankheit beschrieb. Unter dem Gesichtswinkel neuerer Arbeiten erscheint diese Mitteilung METSCHNIKOFFS von hervorragender prinzipieller Bedeutung für die ganze Frage. Sie ist aber zunächst vereinzelt geblieben; und erst neuere Arbeiten von LINDNER (1895), SULC (1910), ESCHERICH (1900),, HARTIG (1890) etc. haben die METSCHNIKOFFsche Arbeit wieder zu Ehren gebracht und gezeigt, daß mit ihr ein wichtiges, großes, biologisches Forschungsgebiet über Sproßpilze inauguriert worden ist, von dessen weiterem Ausbau wir zweifelsohne noch theoretisch interessante und praktisch wichtige Ergebnisse zu erwarten haben. Weitere experimentelle Untersuchungen über den Gegenstand stellten 1891, unabhängig voneinander, RAUM und NEUMAYER an, indem sie verschiedene Hefearten Kaninchen injizierten. Anscheinend ist auch bei diesen Versuchen bereits ein Wachstum von Hefen mit lokalen Entzündungserscheinungen beobachtet worden; indessen haben trotzdem die Autoren aus ihren Untersuchungen nicht den Schluß gezogen, daß Hefen als Krankheitserreger auftreten können. Den Ausgangspunkt der ganzen Forschung bilden die Untersuchungen von BUSSE, die er an einem von mir und ihm an der chirurgischen Klinik in Greifswald (Prof. HELFERICH) 1894 beobachteten Fall ange-

*) Die Abbildungen in diesem Bericht entstammen zum größten Teil meinen früheren Arbeiten, und zwar: Die Blastomykose, in Bibliotheca medica, Abteilung D. II, Dermatologie und Syphilidologie, Verlag von Erwin Nägele (jetzt E. Schweizerbartsche Buchhandlung, Nägele & Dr. Sprosser), und meiner Darstellung der Hautblastomykose in MRACEK, Handbuch der Hautkrankheiten, Wien, Alfred Hölder. Den beiden Verlagsbuchhandlungen spreche ich für die Erlaubnis zur Verwertung meiner Bilder den besten Dank aus. Außerdem haben mir die verstorbenen Prof. HYDE und MONTGOMERY in Chicago Bilder und Material der amerikanischen Erkrankungen freundlichst überlassen.

stellt hat. Bei diesem gelang es Busse zuerst aus einem Tibiaherd Sproßpilze zu züchten, was mir nach Kenntnis seines Untersuchungsergebnisses aus Krankheitsherden an der Haut der Patientin, in denen ich die auffallenden Gebilde bereits mikroskopisch festgestellt hatte, ebenfalls glückte. Fast gleichzeitig und unabhängig davon teilte Gilchrist in Baltimore mit, daß er histologisch bei einer eigenartigen Hautkrankheit Hefepilze nachgewiesen habe, die aber nicht kultiviert wurden. Da wir nun heute auf Grund zahlreicher vorliegender Beobachtungen wohl mit Wahrscheinlichkeit sagen können, daß die Gilchristsche Dermatose nicht durch wirkliche Hefen, sondern durch eine andere, bisher nicht rubrizierbare Sorte von Pilzen mit Sproßstadium erzeugt wird, so wird man sie vielmehr als den Ausgangspunkt einer zweiten, besonderen Krankheitsgruppe ansehen müssen. Daß aber gerade in bezug auf die einschlägigen Hautaffektionen, welche im weiteren Verlauf für die ganze Frage der Blastomykose die größte Wichtigkeit erlangt haben, der Greifswalder Fall und die von mir an demselben angestellten Untersuchungen als Ausgangspunkt zu betrachten sind, geht daraus hervor, daß es mir in diesem Falle zuerst gelang, nach Kenntnis des Busseschen Tibiabefundes die Hautaffektion durch Kultur, Impfung und histologische Untersuchung auf Sproßpilze zurückzuführen. Durch experimentelle Untersuchungen wurde dann von Busse, Buschke, Sanfelice, Maffucci & Sirelo, Aruch & Fermi, Roncali, durch Lydia Rabinowitsch, Petersen, Exner, Sternberg und zahlreiche andere Autoren die ganze Frage auf eine breitere Basis gestellt. Hervorgehoben sei hier, daß bereits vor der Greifswalder Beobachtung 1893 Prof. Tokischige in Tokio eine bei Pferden in Japan endemische Krankheit beschrieb, bei welcher er massenhaft einen Mikroorganismus fand, den er für einen Sproßpilz erklärte, ohne indes den stringenten Beweis für die Pathogenität desselben erbringen zu können. Die Arbeit erschien in einem entlegenen Journal, wurde nicht besonders beachtet; allein wir werden dem Autor das Verdienst vindizieren, für das einschlägige Gebiet der Tierpathologie, welches eine große Bedeutung hat, die erste zielbewußte wichtige Mitteilung geliefert zu haben. Die Frage der krankmachenden Sproßpilze hat eine wesentliche Erweiterung erfahren dadurch, daß man glaubte, Sproßpilze in Beziehung zu zahlreichen andern Affektionen, besonders zu den malignen Geschwülsten, bringen zu können. Auf diesem Gebiete sind besonders die Arbeiten von Sanfelice und Leopold zu erwähnen. Eine immense Literatur klinischen und experimentellen Inhalts auf diesem Gebiete der pathogenen Sproßpilze hat sich seit 1894 entwickelt. In dem relativ kleinen Rahmen, welcher mir für die Schilderung dieses Gebietes zugewiesen ist, kann ich nur die wesentlichsten Punkte hervorheben, zumal wenn ich noch erwähne, daß auch in therapeutischer Richtung die Hefen begonnen haben, eine Rolle zu spielen (Deutschmann, Landau u. a.). Erleichtert wird die Kürzung des Berichtes dadurch, daß eine große Menge von Untersuchungsergebnissen als irrtümlich abgelehnt werden können. Eine annähernd vollkommene Uebersicht dürfte immerhin das Literaturverzeichnis ergeben *).

Morphologie und Biologie der Sproßpilze.

Zunächst müssen wir uns darüber einigen, was wir unter der Bezeichnung Sproßpilze — Blastomyceten **) zu verstehen haben. Während Busse den Greifswalder Fall unter der Bezeichnung Saccharomycosis in richtiger Würdigung dessen, daß hier wirklich Hefen in Betracht kommen, beschrieben hat, habe ich die von mir an diesem Fall zuerst eingehend untersuchte Hautaffektion Haut-

*) Bezüglich der Oidien — aus der Gruppe des Oidium albicans — finden wir schon früher Mitteilungen über deren Pathogenität: 1860 fand Zenker in multiplen Hirnabszessen bei Soor des Rachens Soorpilze. Wagner fand ihn 1868 in der Muskulatur des Oesophagus und in benachbarten Blutgefäßen, Parrot 1869 in der Wand des Magens und Oesophagus und in Knoten der Lunge und des Peritoneums, Ribbert in Gehirnabszessen, Schmorl in Nierenabszessen, Birch-Hirschfeld in den Lungen, Heller in den Wandmuskeln des Oesophagus. Besonders Hellers Untersuchungen (1895) ergaben, daß der Soorpilz, der ja wesentlich ein Oberflächenparasit ist, von Geschwüren in das Blut und die inneren Organe eindringen kann. Grawitz, später Klemperer, zeigten, daß bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen injizierte Oidien in den inneren Organen wachsen können, ohne nennenswerte Reaktion zu erzeugen.

**) Die Bezeichnung Blastomyceten stammt meines Wissens bereits von Nägeli.

blastomykose genannt; und diese etwas weitere Bezeichnung habe ich gewählt, weil ich bald erkannte, wie es sich im Verlaufe der Forschung auch als richtig ergab, daß neben den durch wirkliche Hefen hervorgerufenen Krankheiten doch besonders Hautaffektionen, welche ja überhaupt allmählich in diesem Gebiet die vorwiegende Bedeutung erlangt haben, beobachtet wurden, die infolge von Uebergängen sowohl in klinischer wie in botanischer Beziehung sich an die eigentliche Hefeinfektion angliedern, wenn sie auch in sehr typischen Fällen sich von diesen unterscheiden. So hat sich für ein großes Gebiet zweifellos sowohl klinisch wie botanisch nicht einheitlicher, aber durch Uebergänge verbundener Affektionen die Bezeichnung „Blastomykose" eingebürgert und für die in Betracht kommenden Mikroorganismen die Bezeichnung Blastomyceten. Es ist nun neuerdings in einer sehr gründlichen Studie von GOUGEROT darauf hingewiesen worden, daß die Bezeichnung Blastomykose und Blastomycet vom botanischen Standpunkt fallen gelassen werden müsse, weil sie von diesem Gesichtspunkte aus in der Tat nichts weiter wie einen konventionellen Begriff darstellt und nichts Klares und Exaktes bezeichnet, sondern höchstens andere, hier gar nicht in Betracht kommende Gruppen von Pilzen resp. Wuchsformen ganz heterogener Pilze so genannt werden. Er schlägt gemäß der weiter unten zu erwähnenden morphologischen Beziehungen der in Betracht kommenden Mikroorganismen die Bezeichnung Exaskosen für die ganze Gruppe vor und gibt nun den einzelnen beschriebenen Krankheitsgruppen nach den dabei gefundenen Pilzen auf Grund rein botanischer Gesichtspunkte spezielle Bezeichnungen. Aber er sagt selbst an einer Stelle, daß unsere Kenntnisse über diese Pilze noch sehr unvollkommen sind und ihre Trennung Schwierigkeiten bereitet, und daß dies ganz besonders von den in Amerika gefundenen Pilzen gilt. Auch macht er den sehr berechtigten Einwand, daß der Ausdruck Blastomycet — Sproßpilz — eigentlich nur eine Erscheinungsform darstellt, unter welcher verschiedene Pilze sich gelegentlich zeigen können. Die Einwände des Verfassers möchte ich ohne weiteres anerkennen, und gewiß müssen wir uns bemühen, möglichst hier in exakter Weise botanisch zu klassifizieren, wie das der Autor in sehr geistvoller Weise versucht hat. Allein, wie er auch selbst zugesteht, sind unsere Kenntnisse auf diesem ganzen Gebiet in botanischer Weise noch nicht so weit, um etwas Exaktes, auch für praktische Zwecke Brauchbares zu liefern, zumal, wie auch GOUGEROT zugesteht, Uebergänge zwischen den einzelnen Pilzgruppen bestehen, die eine klare Abgrenzung zurzeit nicht überall gestatten. Wie schwierig hier eine Sonderung ist und eine Gruppierung, dafür führe ich als Beispiel an, daß zwei Hefenforscher, KOHL und LINDNER, die Monilia candida der erstere als hefeähnlichen Organismus, der letztere als Schimmelpilz gruppiert. Wir werden deshalb die diesbezüglichen Arbeiten von GOUGEROT als einen wichtigen Ausgangspunkt weiterer Forschungen betrachten, aber zunächst — indem wir auch den mehr medizinisch-praktischen Gesichtspunkten Rechnung tragen — die Bezeichnung Blastomyceten und Blastomykose beibehalten, wie übrigens auch hervorragende deutsche Forscher das Wort Sproßpilze gebrauchen gegenübergestellt den Hyphomyceten, Fadenpilzen. Daß auch selbst hier eine völlige Abgrenzung nicht überall durchzuführen ist, zeigt schon das oben angeführte Beispiel.

Morphologisch-botanisch sei als allgemeine Grundlage hervorgehoben, daß bei allen diesen Affektionen in den erkrankten Geweben die in Betracht kommenden Mikroorganismen nur oder fast ausschließlich in Sproßform sich finden, während bestimmte Arten außerhalb des Körpers in ihrer Wuchsform Schimmelpilzen, oder besser gesagt, Mycelpilzen sich nähern. Aus allen diesen Gründen behalte ich also zunächst für die in Betracht kommenden Mikroben die Bezeichnung Blastomyceten — Sproßpilze — bei. Auch die Einteilung, die ich in früheren Arbeiten über das Gebiet gegeben habe, in drei Gruppen, nämlich in die eigentlichen Hefen, Oidien (Gruppe Oidium albicans) und „Oidiomyceten" der Amerikaner, bleibt im wesentlichen bestehen; nur möchte ich in Anlehnung an die botanisch fragliche, aber für unsere Zwecke brauchbare Klassifikation von KOHL in seinem Buche über die Hefepilze seiner Einteilung eine Konzession machen.

KOHL, dessen eigene Untersuchungen anscheinend allerdings in botanischen Kreisen nicht sehr anerkannt werden, teilt die Hefepilze in die Sproßhefen (Saccharomyceten), in die Spalthefen (Schizosaccharomyceten) und in die hefeähnlichen Mikroorganismen. In die letztere Gruppe bringt er auch das Oidium albicans und ich möchte dazu nehmen die sogenannten amerikanischen Oidiomyceten. Dann würden wir, da die Schizosaccharomyceten für die medizinische Pathologie zurzeit nicht in Betracht kommen, zwei große Hauptgruppen trennen:

I. Die eigentlichen Hefen (Saccharomyceten), denen übrigens Kohl auch die Bezeichnung Blastomyceten beilegt und eine
II. Hauptgruppe: Hefeähnliche Mikroorganismen.
   a) Oidien,
   b) amerikanische Blastomyceten (sogenannte „Oidiomyceten" der Amerikaner). (Letztere Bezeichnung ist wegen der Form der Sproßpilze meistens wenig angebracht, aber ich glaube nicht, daß die von Gougerot vorgeschlagene Bezeichnung Zymonema sich einbürgern dürfte; ich weiß zurzeit keine bessere Bezeichnung.)

I. Saccharomyceten.

Ueber die Stellung, welche die Hefen im System einnehmen, sind die Ansichten nicht übereinstimmend. Während nach der Anschauung von Hansen dieselben selbständige Organismen darstellen, glaubt Brefeld, daß sie Entwickelungsstadien höherer Pilze darstellen*). Neuere Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, daß die Hefen Beziehungen zu den Ascomyceten haben. So spricht sich, wenn auch sehr vorsichtig, Lotsy auf Grund entwickelungsgeschichtlicher Ueberlegungen aus; und auch biologisch-serologische Untersuchungen von Magnus & Friedenthal scheinen darauf hinzuweisen, wenngleich eine solche serologische Artdifferenzierung mit gewisser Reserve aufzufassen ist. Das Charakteristische der Hefen ist die Vermehrung durch Sprossung, indem an irgendeiner Stelle ein kleiner Protoplasmateil hervorsproßt, der sich dann zu einem neuen Organismus entwickelt. Die Sprossen können noch während der Ausbildung aneinander bleiben und Sproßverbände bilden, welche oft an der Oberfläche von Flüssigkeiten, auf denen die Hefen wachsen, eine Haut bilden, die Kahmhaut, welche besonders gut ausgebildet ist bei den sehr sauerstoffbedürftigen Kahmhefen, Mycoderma. Gar nicht so selten entstehen auch fadenförmige Zellen, die miteinander verbunden eine Art Mycel darstellen. Im allgemeinen bilden die Hefen auf festen Nährböden feuchte oder mehr trockene, und glänzende oder pulverige und schleimige oder auch mehr feste, meistens dicke Beläge. Besonders aber unter den hefeähnlichen Mikroorganismen kommen auch solche mit schimmelpilzähnlichem Luftmycel vor.

Die Kolonien sind in der großen Mehrzahl weißgelblich oder grau gefärbt, aber es gibt auch Pigmentierungen wie bei der Kahmhefe und braune bis schwarze Färbung der Kolonien, wie z. B. bei den pathogenen Sproßpilzen. Die Spalthefen vermehren sich durch eine richtige Teilung. An der einzelnen Hefezelle unterscheiden wir das Protoplasma, welches meist kleinere oder größere Vakuolen aufweist, die in wäßriger Grundsubstanz Eiweißsubstanzen, in amorpher und kristallisierter Form Glykogen, durch die Jodreaktion nachweisbar, enthalten. Außerdem finden sich sowohl in den Vakuolen wie auch unabhängig von diesen im Protoplasma Körnelungen, welche häufig metachromatisch sich verhalten und wohl Eiweißsubstanzen darstellen, und Fetttropfen, besonders in älteren Hefen und bei Sporenbildung, die sich mit Osmium und Sudan darstellen lassen. Die Hefezelle besitzt eine Membran, welche bei ganz jungen Zellen außerordentlich fein und einfach, bei älteren Zellen dick und doppelt konturiert ist. Ganz besonders stark verdickt und häufig geschichtet ist die Membran bei den sogenannten Dauerzellen; das sind besonders große Zellen, welche sich häufig in Kahmhäuten und anderen Hefekulturen entwickeln; ebenso findet sich eine dicke Membran bei den sogenannten Riesenzellen, die sich gerade bei den uns besonders interessierenden Torulaarten häufig entwickeln und wiederum Riesenzellen oder einfache Hefen oder auch Mycelien zur Entwickelung bringen. Die Zellmembranen, welche aus stickstoffhaltiger Cellulose, ähnlich dem Chitin bestehen soll, sondern bei vielen Hefen eine schleimartige Flüssigkeit ab, während besonders bei den Dauerzellen häufig eine Aufquellung der Membranen sich entwickelt, so daß die Zelle einen heller gefärbten Hof um sich aufweist.

*) So gibt es bei Zygomyceten Sproßformen, welche im Gegensatz zur Mutterform Gärung erzeugen, auch bei den Ustilagineen, Basidiomyceten, ferner Oidienformen bei höheren Pilzen. Aber daneben gibt es dann Sproßpilze, die nur in dieser Form bekannt sind, die eigentlichen Hefen; hierbei gibt es sogar solche, die nicht Gärung erzeugen. Es wird berechtigt sein, diese eigentlichen Hefen zurzeit als eine gesonderte Gruppe zu betrachten. Trifft die Auffassung, daß sie genetische Beziehungen zu den Ascomyceten haben, zu, so würde man sie zu den Gymnosasci, eventuell der Unterabteilung Exoasci (Gruppierung von P. Magnus) zurechnen.

Diese oder eine ähnliche Erscheinung, welche sich häufig bei den freiliegenden Torulaarten findet, ist speziell auch bei den pathogenen Hefen festgestellt worden (CURTIS, BUSSE). Diesen Hof habe ich bei verschiedenen pathogenen Hefen sowohl innerhalb der Gewebe wie im Blut, gelegentlich auch in Kulturen in überwiegender Zahl bei der Untersuchung nachweisen können. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei den pathogenen Hefen um ein Absonderungs- oder Degenerationsprodukt der Zellmembranen, wenngleich natürlich bei den pathogenen Hefen nicht ganz auszuschließen ist, daß vielleicht hier ein Reaktionsprodukt des Gewebes des Wirtes vorliegt. Auch bei den pathogenen Hefen finden sich in bezug auf die Dicke der Zellmembranen im übrigen analoge Verhältnisse wie bei den anderen Arten, indem allerfeinste Zellen nur eine zarte, eben angedeutete Membran besitzen, während man sowohl in älteren Kulturen wie in Geweben große dickgeschichtete Membranen gar nicht so selten beobachten kann. Die kleinsten Sproßpilze, auch der pathogenen Arten, sind 1—2 μ groß, während die größten 30—40 μ messen können.

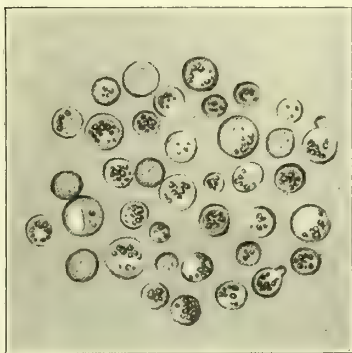


Fig. 1. Hefenreinkultur in flüssiger Bierwürze, 10 Tage alt — aus Hautblastomykose — BUSCHKE.

Bei den Sacch. lithogenes von SANFELICE bildet sich im Körper eine verkalkende accidentelle Membran. Diese — phosphorsauren Kalk enthaltende — Membran will SANFELICE auch bei anderen Sproßpilzen im Gewebe beobachtet haben; er hält sie für ein Degenerationszeichen. Bezüglich der Degenerationsformen der Hefe verweise ich auf den experimentellen Teil der Arbeit. Im übrigen möchte ich bezüglich der accidentellen Hefenmembran erwähnen, daß ganz ähnliche Bildungen sich auch bei anderen niederen Organismen, z. B. bei blaugrünen Algen, Cyanophyceen finden, z. B. die schöne Hüllenbildung bei Gloeocapsa; die Bedeutung dieser Bildungen im Pflanzenreich ist noch nicht völlig erforscht.

An diesen accidentellen Membranen konnte ich auch oft deutlich eine feine konzentrische Schichtung erkennen. Was die chemische Natur dieser Membranen anbetrifft, so färbt sie sich mit Anilinfarbstoffen schwächer als die Hefe selbst. Von gewöhnlichen Kernfarbstoffen wird sie nicht tingiert, bei Kalilaugenzusatz verschwindet sie, während die Hefezellmembranen Widerstand leisten. Sie gibt keine Fett- oder Amylum- und Cellulosereaktion, so daß es sich wohl um eine albuminoide Substanz handelt. Ob alle Hefen, welche im Tierkörper wachsen, diesen accidentellen Hof der Membranen entwickeln, ist zweifelhaft. Allein bei fast allen von mir untersuchten Arten habe ich ihn, wenn auch nicht regelmäßig, so doch sehr häufig gefunden.

Einen wichtigen Bestandteil der Hefezelle stellt der Zellkern dar. Nach vielfachen Kontroversen ist jetzt wohl als sicher anzunehmen, daß die Hefen einen verschieden großen Kern besitzen, der eine Kernmembran, Kernsaft, vielleicht auch Nukleolen und wahrscheinlich auch ein Kerngerüst besitzt und rundliche, oblonge, irreguläre Form hat. Es sind besonders die Untersuchungen von SCHMITZ, STRASBURGER, JÖRGENSEN, MÖLLER, JANSSEN, GUILLIERMOND, FEINBERG, KOHL u. a., die das festgestellt haben.

Zur färberischen Darstellung des Kernes eignen sich Anilinfarbstoffe, wie ZIEHLsche Lösung *), LÖFFLERsche Methylenblaulösung, Gentianaviolett. Ich selbst habe mit der WEIGERTschen Fibrinfärbung und Bismarckbraun-Nachfärbung sehr prägnante Kerntinktion erzielt; auch die Färbung nach GRAM ergibt aber nicht immer gute Resultate. BUSSE gibt an, in seiner Hefe mit der MÖLLERschen **) Färbung einen Kern nachgewiesen zu haben. Ich habe

---

*) BUSSE empfiehlt folgende Methode zur Kernfärbung auch im Gewebe (HEIDENHAINsche Methode): Fixierung in Alkohol, 3-proz. Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydammoniak mehrere bis 24 Stunden, Abspülen in Aqua dest., Einlegen in Hämatoxylinalaun oder 0,5-proz. Hämatoxylinlösung $^1/_2$ Stunde, Entfärben 3 Sekunden bis 1 Minute in der ersten Lösung, Abspülen in Aqua dest., Alkohol, Oel, Kanadabalsam.

**) cf. MÖLLER, Ueber Zellkerne und Sporen der Hefen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 12. Dort findet sich auch seine Methode mitgeteilt.

in allen von mir untersuchten pathogenen Hefen einen Kern aufgefunden, und häufig Gebilde, die vielleicht als Nucleoli zu deuten sind.

Ganz besonders wichtig für die pathogenen Hefen ist der Umstand, daß Hämatoxylin, besonders auch Eisenhämatoxylin sehr gut, wenn auch nicht differenziert, die Hefenkerne färbt, wodurch in den erkrankten Geweben Schwierigkeiten in der Sonderung von Gewebs- und Hefezellen entstehen können *).

Bei der Sprossung beteiligt sich der Hefekern durch amitotische Fragmentation; ob eine wirkliche Karyokinese vorkommt, ist zweifelhaft. Meistens streckt sich der Kern erst nachträglich in die zunächst kernlose Sprosse **).

Die Vermehrung der Hefen geschieht in erster Linie durch Sprossung. Ein weiterer wichtiger Modus der Fortpflanzung ist die Sporenbildung. Sprossung und Sporenbildung scheinen bis zu einem gewissen Grade in einem gewissen Ergänzungsverhältnis zu stehen, indem, wo ersterer Vorgang günstige Bedingungen findet, letzterer fehlt und umgekehrt. Aber auch für die Sporenbildung sind günstige Ernährungsbedingungen erforderlich, wenngleich sie sich wohl auch gerade dann entwickelt, wenn die Hefen unter schlechten äußeren Bedingungen leben. Die Hefen können nur eine Spore, oder vielen Sporen bis 8—10 in einer Zelle entwickeln. Nach vorheriger Kernteilung entwickeln sich in der Hefezelle kernhaltige Sporen, die rundliche, ovale, zugespitzte oder noch andere Formen haben können, eine Membran haben und gegenüber äußeren Einflüssen, wie Austrocknung, Hitze etc., widerstandsfähiger sind als die vegetative Zelle. Die Sporen und ihre Kerne färben sich — wenn auch häufig schwieriger als die Hefezelle — mit analoger Methode wie diese und lassen bei geeigneter Tinktion auch den Kern erkennen. Es gibt auch sogen. asporogene Heferassen, bei denen keine Sporenbildung beobachtet wird; allein es ist zweifelhaft, ob hier nicht nur vorübergehende Entartungen vorliegen, zumal es gelungen ist, experimentell aus sporogenen asporogene Generationen zu züchten.



Fig. 2. Hefereinkultur in flüssiger Bierwürze, 10 Tage alt. Fall Curtis.

Aus den Sporen keimen dann, indem die Membran verschleimt und durchbrochen wird, neue vegetative Hefezellen unter zum Teil komplizierten Bedingungen, deren Besprechung mich hier zu weit führen würde.

Die beste Methode zur Erzielung von Sporulation ist die Züchtung auf sterilisierten, mit Nährlösung getränkten Gipsblöcken bei ca. 25°.

Auch bei Aufzehrung des Zuckers in Nährlösung erhält man oft reichlich Sporenbildung.

Bei den von mir untersuchten pathogenen Hefen habe ich mit der Gipsblockmethode überall Sporenbildung — Bildung von 2—5 Sporen — beobachten können, die den oben angeführten allgemeinen Gesetzen folgte. Im Tierkörper habe ich in überzeugender Weise bisher nie Sporenbildung gesehen ***).

Wahrscheinlich auf der Sporenbildung beruht es, daß Hefen in ausgetrockneten Zustande so lange leben bleiben, ja bei pathogenen ihre Virulenz behalten können, Busse beobachtete dies bis zu $7^1/_2$ Jahren, ich habe es nach 6 Jahren feststellen können. In den letzten Jahren ist auch eine geschlechtliche Fortpflanzung durch Kopulation von zwei Individuen zweifellos, besonders durch die Untersuchungen von Guilliermond festgestellt worden. (Uebersicht und

*) Kohl empfiehlt noch folgendes Färbeverfahren: ein Tropfen Hefeflüssigkeit mit einem Tropfen Jodjodkalilösung auf dem Objektträger eintrocknen lassen, dann mit Wasser auswaschen, bis das Cytoplasma zart rosa ist. Zur inneren Differenzierung des Kernes ist Safraninfärbung und Säurefuchsin zweckmäßig.

**) Sprossende Hefen färben sich meist intensiver als ruhende.

***) Die endogene Sporenbildung, die Sammlung des Plasmas um die Sporenkerne (freie Zellbildung), hat in neuerer Zeit besonders dazu geführt, die Hefen den Ascomyceten anzugliedern, bei denen diese Verhältnisse sehr analog sind.

Literatur in: A. GUILLIERMOND, Die geschlechtliche Vermehrung der Hefepilze. Mikrokosmos, 1911/1912, Heft 5.)

Die Züchtung der größten Zahl der Hefen gelingt leicht auf den gewöhnlichen Nährböden, Gelatine, Agar, Kartoffel, Bouillon. Besonders günstig und für viele Arten notwendig ist der Zusatz von Zucker (Maltose etc.), Bierwürze. Besonders gut wachsen sie auf schwach sauren Nährböden; manche wachsen auf alkalischen Nährböden gar nicht, andere gedeihen auch auf diesen. Ich benutzte fast ausschließlich Bierwürzeagar und Bierwürze (flüssig). Eine Anzahl — besonders auch parasitische Hefen — lassen sich bisher nicht züchten: so die bei zahlreichen Insekten obligatorisch massenhaft schmarotzenden Sproßpilze. Ob hier vielleicht albuminoide spezifische Zusätze zu den Nährböden helfen könnten, ist möglich. Bei den von mir diesbezüglich untersuchten pathogenen Sproßpilzen wirkt der Zusatz von Tierserum nicht günstig ein.

In flüssigen Nährböden wachsen die Hefen entweder als diffuse Trübung oder sie sammeln sich als krümliger oder pulvriger Bodensatz an. Letzteres findet sich besonders bei den pathogenen Hefearten. Die Kahmpilze wie auch manche andere Hefen bilden, wie schon oben bemerkt, ein Häutchen auf der Oberfläche. Auf festen Nährböden bilden die meisten Hefen einen ziemlich dicken, undurchsichtigen, weißen bis gelblichen Belag, andere zeigen eine mehr krümlige Formation und besonders bei den oidien- und hefeähnlichen kommt häufig eine netzförmige Konfiguration oder schimmelpilzähnliches Luftmycel vor. Die eigentlichen pathogenen Hefen wachsen ebenfalls als dicke, fadenziehende, bei älteren Kulturen sogar ziemlich feste Beläge von weißgrauer bis gelber Färbung. Auf Kartoffeln bilden ältere Kulturen ein diffuses, braunes bis schwarzes Pigment. Zur Differenzierung von Hefen auf Nährböden hat LINDNER empfohlen, die Kulturen lange bis zur Bildung von sogenannten Riesenkolonien wachsen zu lassen. Hierbei gaben eine Anzahl von Hefenrassen ganz gut differentielle Merkmale. Ich habe nach dieser Richtung hin und auch in bezug auf die sonst im Verlaufe dieser kurzen Besprechung hervorgehobenen Merkmale eine Anzahl pathogener Hefen untersucht, so die Greifswalder Hefe, die CURTISsche Hefe, die von mir aus Cervicalflur isolierte, die MAFFUCCIsche, zwei Hefen von SANFELICE, eine von LAEDERICH und noch einzelne andere. Abgesehen von dem SANFELICEschen Saccharomyces neoformans, welcher im Tierkörper eine verkalkende Kapsel um sich bildet, habe ich speziell auch mit den Riesenkolonien und auch mit anderen Untersuchungsmethoden zwar oft kleine, aber nicht ganz durchgreifende Unterschiede feststellen können, auch in bezug auf die Pigmentbildung nicht. Speziell nimmt LAEDERICH an, daß die in seinem Fall gefundene Hefe mit der von uns aus der Hautaffektion des Greifswalder Falles isolierten identisch sei. Das ist nicht ausgeschlossen, wenigstens sind sie nicht zu differenzieren, wie ich mich selbst überzeugt habe*).

Die Hefen im allgemeinen wie auch die pathogenen Sproßpilze wachsen am besten bei Zimmertemperatur, aber man kann noch bis zu 40° Kulturen erzielen und das Minimum soll unter 4° liegen. Hervorzuheben ist, daß auch die pathogenen Sproßpilze, die ja im Organismus bei Körpertemperatur so glänzend gedeihen, außerhalb des Organismus meistens schlechter im Brutschrank als bei Zimmertemperatur wachsen. Die Hefen sind sehr sauerstoffbedürftig, aber speziell die pathogenen Arten kann man immerhin eine Zeitlang anaërob lebend erhalten, aber ein nennenswertes Wachstum findet nicht statt; bei anderen ist ein geringes Wachstum beobachtet worden. Möglicherweise kommt hierbei allerdings in den Kulturen noch erhaltener Sauerstoff und intramolekulare Atmung zur Geltung. Der größte Teil der Hefen ist imstande, Zucker in Alkohol und Kohlensäure zu zerlegen und vielfach sind die einzelnen Hefearten auf spezielle Zuckerarten eingestellt. Auch die pathogenen Sproßpilze besitzen, soweit dieselben darauf untersucht sind, diese Eigenschaft. Sie vergären Saccharose, Maltose, Lävulose, Traubenzucker, Invertin und Bierwürze sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei Bruttemperatur, wenn auch in ver-

*) Bei Riesenkolonien zeigt sich nach meinen Untersuchungen, daß die CURTISsche Hefe reichlich tiefe radiäre Furchen bildet, die CURTISsche Hefe diese viel weniger aufweist, durchgreifend noch geringer sind sie bei der MAFFUCCIschen und der BUSSEschen Hefe. Die beiden ersten Arten bilden auf Bierwürzeagar feste Beläge, die beiden letzteren tellerförmige Einsenkungen. Sonst verflüssigen die pathogenen Hefen nicht den Nährboden. Diese geringen Unterschiede sind indes vielleicht noch nicht ausreichend, um sicher verschiedene Arten abzuleiten, wenngleich ich es für wahrscheinlich halte, daß wenigstens zum Teil die bisher gefundenen pathogenen Hefen verschiedene Arten darstellen.

schieden heftiger Weise; ein sicherer Unterschied zwischen den einzelnen Sorten ist von mir nicht konstatiert worden. Bei diesen Pilzen besteht eine direkte Korrelation zwischen Gärvermögen und Virulenz anscheinend nicht. Beim Absterben scheint das Gärvermögen früher zu erlöschen als die Pathogenität. Bei der Gärung entstehen eine Anzahl von Nebenprodukten, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Ameisensäure, Glyzerin und andere Substanzen, welche aber auch zu einer Differenzierung der pathogenen Sproßpilze bisher nichts Sicheres ergeben haben.

Das Gärungsvermögen an sich reicht nicht aus, um einen Pilz als Hefepilz zu charakterisieren, weil auch — wenn auch seltener — andere Pilzarten diese Fähigkeit besitzen, auch Bakterien; und auch unter der Gesamtgruppe der Sproßpilze gibt es Arten, denen das Gärungsvermögen fehlt resp. auch verloren gehen kann, wie das z. B. bei vielen Hefen im Verlauf des Gärungsprozesses stattfindet. Wir wissen durch die berühmten Untersuchungen Buchners jetzt, daß die Gärung durch ein in den Hefen enthaltenes Enzym, die Zymase, erzeugt wird, welche Buchner durch mechanische Zerstörung der Hefezellen unter hohem Druck aus denselben isoliert hat. Dieses Ferment wird nicht von den Hefen nach außen sezerniert; neben diesem Ferment finden sich in der Hefezelle noch andere, auch diastatische, proteolytische und andere Fermente, auch direkte Hefegifte.

In gärenden Flüssigkeiten und in Kulturen wirken diese Fermente schließlich auch deletär auf die Hefezellen selbst ein. Das ist vielleicht die Ursache, daß in feucht gehaltenen Kulturen durch autolytische Vorgänge schneller ein Absterben stattfindet als bei trockener Aufbewahrung. Nach diesen biologischen Richtungen sind die pathogenen Sproßpilze nur in ganz oberflächlicher Weise untersucht, und doch dürfte es nicht ohne Interesse sein, bei den Beziehungen dieser Pilze zum tierischen Organismus, diese chemisch-biologischen Vorgänge bei ihnen zu erforschen.

Dagegen hat man neuerdings versucht, auf biologischem Wege verschiedene Hefearten durch das Präzipitierungs- und Agglutinierungsverfahren zu sondern (Schütze, Magnus, Friedenthal).

Sehr exakte Ergebnisse ließen sich allerdings nicht erzielen. Für die pathogenen Pilze liegen eingehende diesbezügliche Untersuchungen meines Wissens nicht vor*)

Zur Gewinnung von Reinkulturen benutzt man die auch sonst in der Bakteriologie üblichen Methoden. Ferner empfiehlt sich hier das Pinselplattenverfahren, das von Schäffer für Gonokokken, von Lindner für diesen Zweck empfohlen wurde. Um sicher ein Exemplar zum Ausgangspunkt einer Kultur zu gewinnen und das Wachstum der einzelnen Hefezelle gut zu beobachten, empfiehlt sich das Zeichenfederverfahren von Lindner: Mit einer sterilisierten Zeichenfeder entnimmt man aus einer Hefenkultur in flüssiger Bierwürze eine kleine Probe und macht auf dem Deckglas 10—12 Striche von dieser Flüssigkeit in geringer Entfernung voneinander. Auf diese Weise werden Verdünnungen hergestellt. Kittet man nun dieses Deckglas auf einen hohlgeschliffenen Objektträger mit Vaseline auf, so findet man — mikroskopisch betrachtet — häufig genug einen oder zwei Flüssigkeitsstriche, in denen nur ein Hefeexemplar zu sehen ist. Markiert man sich diesen Strich von außen mit Tinte, so kann man in diesem kleinen hängenden Tropfen bequem das Wachsen der Hefen beobachten, das meistens sehr schnell vor sich geht, so daß man dasselbe mit dem Mikroskop verfolgen kann.

Für die mikroskopische Untersuchung der Hefen hat nach der Empfehlung seines Lehrers Grawitz Busse auf den Zusatz von Kalilauge hingewiesen, die wir ja in der Dermatologie zum Nachweis von Trichophyton und Favus benutzen. Auch für die Hefen ist diese Methode empfehlenswert bei der Differenzierung derselben von Gewebselementen besonders im Ausstrichpräparat. Hierbei hellt sich das Gewebe auf und die Hefen leisten Widerstand und erscheinen als hellglänzende Körperchen. Diese Untersuchung im frischen Präparat aus Kulturen, natürlich ohne Kalilaugenzusatz, event. im hängenden Tropfen, ist für die morphologische Untersuchung auch der pathogenen Sproßpilze ebenso wie anderer

---

*) Wie schwierig die Frage zu beantworten ist, ob bei den pathogenen Sproßpilzen verschiedene Arten vorliegen, geht z. B. auch daraus hervor, daß ein so erfahrener Hefeforscher wie Sanfelice dazu tendiert, die bisher gefundenen pathogenen Pilze zu einer Art zu rechnen, ebenso Jensen gegenüber der Kleinschen Hefe, während Erich Cohn entschieden verschiedene Arten supponiert.

Hefen sehr wichtig, weil hierbei die Sporenbildung, Wachstumsvorgänge und anderes mehr gut beobachtet werden können. Man muß hier junge Hefenexemplare von älteren unterscheiden. Die ersteren zeigen sich zunächst als kaum sichtbare glänzende Pünktchen von etwa 1—2 μ Größe ohne klare Differenzierung. Bei allmählichem Wachstum entwickelt sich dann deutlicher die doppeltkonturierte Membran, Kern, Vakuole, Einschlüsse etc. wie oben erwähnt. In allen diesen Punkten unterscheiden sich die pathogenen Hefen nicht von den anderen Sproßpilzen; bei älteren Exemplaren derselben kann man mit Osmiumsäure und eventuell mit Sudan Fett, durch Jodreaktion Glykogen nachweisen. Hervorgehoben sei, daß gegenüber der oben erwähnten Mannigfaltigkeit in der äußeren Form der Sproßpilze die von mir untersuchten pathogenen Hefen wesentlich runde Gestalt haben, weswegen ich sie auch in früheren Arbeiten unter die Torulagruppe rubriziert habe. Hierbei sei aber darauf hingewiesen, daß zwar wie hier bei den pathogenen Sproßpilzen, so auch bei anderen Hefen, die Form in Kulturen und auch im Gewebe teils durch Degeneration, aber auch bei vollem Leben wechseln kann; bei den pathogenen Hefen überwiegt aber die runde Form. Man kann zur Untersuchung der Hefen im übrigen sowohl in Kulturen wie auch in flüssigen Sekreten der erkrankten Tiere bei den pathogenen Sproßpilzen auch Färbungen benutzen, und hier verweise ich auf das, was ich oben über die Färbung des Hefekerns gesagt habe. Fast mit allen Anilinfarbstoffen kann man eine Kernfärbung und diffuse Färbung des Protoplasmas erzielen; besonders ältere Sproßpilze färben sich sehr schwer. Der GRAMschen Färbung gegenüber verhalten sich auch die pathogenen Sproßpilze nicht besonders günstig, wenigstens färben sie sich nicht so regelmäßig wie bei der WEIGERTschen Modifikation. Diese letztere Methode und Nachfärbung mit Boraxkarmin, welche ich zuerst für den Nachweis der Hefen im Gewebe empfohlen habe, ist ebenso wie die von mir empfohlene RUSSELsche Färbung (Karbolfuchsin, Jodgrün) für den Nachweis pathogener Hefen im Gewebe zweckmäßig. Hierfür sind ferner folgende Methoden empfehlenswert, BUSSE: Hämatoxylin, Alaun, Abspülen im Wasser. 1 Teil ZIEHLscher Lösung zu 20 Teilen Wasser, darin 30 Minuten bis 24 Stunden, Alkohol etc. CURTIS: Lithionkarmin 10 Minuten in Methylviolett 1,0, Kalilauge 1:100000 90,0; 1 Minute in 1-proz. Pyrogallussäure, Alkohol, Wasser, Einlegen in Glyzeringelatine. SANFELICE: 5—10 Minuten in EHRLICHschem Triacid, dann Abwaschen in Wasser, dem einige Tropfen einer 0,5-proz. Oxalsäurelösung zugesetzt sind. Auswaschen in Wasser, Alkohol etc. Die von OPPENHEIM und LÖWENBACH für diesen Zweck empfohlene WÄLSCHsche Färbung stellt nur eine modifizierte Fibrintinktion dar.

Die Hefen werden im Gärungsgewerbe in Kulturhefen und wilde Hefen eingeteilt. Die ersteren — die meist gut gekannten Rassen — sind die wichtigsten im Gärungsgewerbe eine Rolle spielenden Sproßpilze. Diese werden aus praktischen Gesichtspunkten in obergärige und untergärige eingeteilt. Allein da bisher die pathogenen Sproßpilze nur unter den wilden Hefen nachgewiesen wurden, welche im Gärungsgewebe allgemein nur accidentell und meist als Schädlinge. sich aber sonst in ungeheurer Zahl in der Natur verbreitet finden, so spielt obige Einteilung für die Medizin zunächst keine Rolle. Die pathogenen Sproßpilze gehören also zu den wilden Hefen und ich rechne sie gemäß ihrerForm zur Torula*), halte es für wahrscheinlich, daß es unter den bisher bekannten Formen verschiedene Arten gibt. Wenn zur Sicherung dieser letzteren Annahme die bisher erwähnten biologischen, kulturellen und mikroskopischen Untersuchungen nur partiell ausreichen, so werden die später zu schildernden klinischen und experimentellen Beobachtungen für diese Annahme weitere Anhaltspunkte ergeben**). Bezüglich der einzelnen pathogenen Sproßpilze werde ich später bei

---

*) Erwähnt sei, daß KOHL die Torulaarten unter den Saccharomycetenähnlichen Pilzen aufführt, während andere die wilden Hefen und die asporogenen so bezeichnen.

**) In dieser kurzen Arbeit über ein so umfassendes Thema habe ich alle diese wichtigen, die allgemeine Hefenbiologie betreffenden Fragen nur aphoristisch behandeln können und verweise auf die Monographien von LINDNER, KOHL, LAFAR (Technische Mykologie, Bd. 4), wo auch die Literaturhinweise auf die in diesem, wie auch im folgenden Abschnitt erwähnten Tatsachen sich finden. Wegen Raummangels muß ich deshalb auch auf exakte Mitteilung der Autornamen bei einzelnen Untersuchungen verzichten und verweise auf das Literaturverzeichnis.

Schilderung der klinisch-experimentellen Ergebnisse noch eventuell notwendige Ergänzungen bringen.

II. Hefeähnliche Mikroorganismen.

a) Oidien.

Gemäß der oben gegebenen Einteilung kommen wir nunmehr zu den Oidien aus der Gruppe des Oidium albicans und Oidium lactis. Eine genaue botanische Abgrenzung dieser Oidien ist nicht zu geben. Der Name stammt von der Eiform, in welcher die mehr oder weniger ausgedehnte Mycelien bildenden Sproßformen sich abschnüren.

Das Oidium lactis, welches nicht pathogen ist, kann Milchzucker und Dextrine vergären. Sein weißes Mycel zerfällt in mehr zylindrische als eiförmige Konidien, die keine Sporen bilden.

Lange gekannt, auch in seinen pathogenen Wirkungen, ist der Soorpilz, Oidium albicans. Die meisten Autoren unterscheiden jetzt zwei Formen: 1) Eine Form, bei der aus den Enden des Mycels zahlreiche rundlich-eiförmige Konidien sich abschnüren, die, wenn auch selten, Sporen bilden. 2) Sehr ausgedehntes Mycel mit wenig Konidien, und plötzlich Chlamydosporenbildung am Ende der Hyphen.

Der Soor vergärt Zucker, erstere Art stärker als letztere; übrigens gehen beide auch ineinander über. Ueber die Stellung dieser Oidienarten im System sind die Autoren nicht einig; während einige dieselben zu den Hefen rechnen (Kohl zu den hefeähnlichen Saccharomyceten), zählen andere Autoren sie zu den Schimmelpilzen (Lindner: Oidium lactis, Milchschimmel). Von den eigentlichen pathogenen Oidien weiß man in botanischer Beziehung nicht viel, wenn wir absehen von den Soorinfektionen *).

Es gehören hierher vielleicht die von Sakurane gefundenen Pilze, ferner die beim falschen Rotz — besonders von Tokishige — nachgewiesenen Mikroorganismen; ob vielleicht auch die jüngst von de Beurmann, Gougerot & Vaucher in Hautinfiltraten gefundenen „Oidiomyceten, Oidium cutaneum“, auch hierher gehören, ist nicht ausgeschlossen. Vielleicht ist auch ein mir freundlichst von Gougerot als Endomyces Balzer übersandter — beim Menschen gefundener — Mikroorganismus hierher zu rechnen.

Sowohl bei den eigentlichen Hefen als auch bei diesen Oidien sind die pathogenen Wirkungen, wie ich weiter unten auseinandersetzen werde, histologischer Art. Ueber toxische Substanzen, die bei ihrem Wachstum den Körper schädigen, über antitoxische Substanzen, Immunitätsvorgänge, ist nichts Sicheres bekannt.

b) Oidiomyceten.

Die Oidium-albicans-Gruppe bildet nun den Uebergang zu der dritten, allergrößten Gruppe hier in Betracht kommender Affektionen, der sogen. Oidiomykose, welche ihren Ausgangspunkt von der Gilchristschen Beobachtung nimmt und vorwiegend in Amerika, selten in anderen Ländern beobachtet wurde. Die botanisch-ätiologische Seite dieses Gegenstandes ist trotz einer großen Literatur sehr wenig geklärt. Ich folge bei der Beschreibung dieser Mikroorganismen hauptsächlich den Ausführungen von Riketts, dem wir auch die eingehendsten bakteriologischen Untersuchungen hierüber verdanken; ferner habe ich an einer Anzahl Kulturen, welche mir von amerikanischen Autoren überlassen waren, eigene Untersuchungen angestellt. Das Wachstum dieser Mikroorganismen im Gewebe ist im allgemeinen, auch wenn die kulturellen Verhältnisse Verschiedenheiten aufweisen, ziemlich gleichmäßig. Sie vermehren sich dort in Form runder oder gelegentlich mehr ovaler Körper, welche zwar verschieden groß sind und etwa in der Größe schwanken von 4 bis zu 30 μ; aber gelegentlich kann man noch größere Formen beobachten, und durchschnittlich sind sie jedenfalls größer im Gewebe als die pathogenen Saccharomyceten. Auch die Bildung einer accidentellen Kapsel ist bei ihnen, wenn auch seltener wie bei den eigentlichen Hefen, zu beobachten. Im Gewebe selbst haben die verschiedenen Autoren — und ich kann das bei dem mir übersandten Material im wesentlichen bestätigen — niemals Mycelien **) beobachten können. Diese Sproß-

---

*) Auch die Oidienbildung ist als vegetative Fortpflanzungsart sehr im Pilzreich verbreitet.

**) Nur bei experimentellen Impfungen auf Mäuse mit Gilchrists Odiomycet habe ich einige Male Mycelbildung im Tierkörper beobachtet.

formen der in Frage kommenden Mikroorganismen im Gewebe ähneln auch sonst im Aufbau Hefezellen. Wir unterschieden bei jungen Exemplaren eine einfache, bei älteren eine doppelt konturierte, allmählich sich verdickende Membran, einen glänzenden protoplasmatischen Inhalt, in welchem häufig genug Fetttropfen suspendiert sind und grobe Körnelungen, welche der Färbung mit Anilin und Kernfarbstoffen zugänglich sind. Dagegen habe ich selbst nur ausnahmsweise bei Kernfärbung ein größeres Gebilde nachweisen können, das vielleicht einen Kern darstellt. Indessen muß ich diese Frage in suspenso lassen. Vakuolenbildung ist in den Sproßformen zu beobachten. Auch halte ich es nach meinen Untersuchungen nicht für völlig ausgeschlossen, daß eine Endosporenbildung ähnlich wie bei den Hefen stattfinden kann; doch bedürfen auch diese Verhältnisse erst noch einer eingehenden Erforschung. Während nun das Wachstum im Gewebe, soweit die Literatur zu ergeben scheint, ziemlich gleichmäßige Charaktere aufweist, kann man wohl, wie ich durch eigene Untersuchungen festgestellt habe, die Beobachtungen von Ricketts bestätigen, daß wahrscheinlich die bisher beobachteten Oidiomyceten drei Formen angehören, die allerdings nicht strikte voneinander zu trennen, sondern durch Uebergänge miteinander vielfach verbunden sind. Hierbei muß außerdem die Einschränkung gemacht werden, daß nicht immer der Beweis für die ätiologische Bedeutung in den einzelnen Fällen erbracht ist. Aehnlich wie Ricketts möchte ich auf Grund des mir zur Untersuchung übersandten Kulturmaterials folgende Gruppen unterscheiden:

1) Anscheinend die häufigste Form; diese wächst ziemlich langsam, indem etwa nach 6 bis 7 Tagen, manchmal auch erst nach 14 Tagen und auch später weiße pergamentartige trockene Beläge auf den festen Nährböden entstehen. Aus diesen entwickeln sich allmählich auf festen Nährböden weiße, ziemlich hohe Luftmycelien, welche beim Eintrocknen der Kultur meistens wieder verschwinden, so daß dann die Kultur wiederum den weißen pergamentartigen Charakter erhält. Ganz alte Kulturen können ein gelbliches Kolorit annehmen; im allgemeinen aber behalten auch diese, selbst wenn sie eingetrocknet sind, nach meinen Erfahrungen meistens ihre weiße Färbung. Züchtet man die Pilze in flüssiger Bierwürze, so bilden sich zu Boden sinkende und beim Aufschütteln in der Flüssigkeit schwimmende weiße Membranen. Eine Kahmhautbildung habe ich nie beobachtet. Diese Pilze wie auch die anderen Arten wachsen sowohl in den gewöhnlichen Nährböden, Agar, Bouillon, Gelatine, auf Kartoffeln, als auch besonders gut in Bierwürze-, Traubenzucker-, Maltose-Nährböden bei schwach saurer, etwas schlechter bei alkalischer Reaktion. Das Wachstum dieser wie der anderen Gruppen findet sehr gut bei Zimmertemperatur statt, aber auch im Brutschrank bei 37°, wenn auch häufig schlechter. Die eben geschilderte Gruppe zeigte bei einigen mir übersandten Kulturen ein außerordentlich geringes Vermögen, Zucker zu vergären. Der überwiegenden Zahl der Kulturen fehlte diese Kraft, und manche verloren sie im Verlauf der Beobachtung. Mikroskopisch sieht man ein sehr ausgebildetes Mycel von langen und verzweigten, in unregelmäßigen Abständen septierten Fäden, welche seitlich und am Ende den Konidien des Oidium lactis analoge, aber größere, meistens runde, seltener eiförmige Entwicklungsformen hervorgehen lassen. Ob es in diesen Sproßformen auch zu einer endogenen Sporenbildung kommt, wie bei den Hefen, oder ob im Verlauf oder am Ende der Mycelien eine Sporenform, ähnlich wie bei den eigentlichen Oidien, zustande kommt, ist bisher nicht sicher. Die runde Entwickelungsform erlangt schließlich in den Kulturen dieselbe Größe wie in den Geweben und ist demgemäß bedeutend größer als die etwa analogen Entwickelungsformen der Oidien. Eine Fortpflanzung durch Sprossung in den Kulturen ist manchmal angedeutet, allein anscheinend spielt sie keine nennenswerte Rolle bei der kulturellen Entwickelung; aus den Konidien entwickeln sich wiederum Mycelien.

2) Die zweite Gruppe wächst etwas schneller als die vorhergehende, meistens aber auch erst 3—4 Tage nach der Impfung auf Bierwürzeagar, in Form ähnlicher glänzend weißer Beläge, ebenso Agar und Gelatine nicht verflüssigender Membranen, welche meistens feuchter sind und nicht den pergamentartigen Charakter annehmen, wie die vorhergehende Form, und auch meist nur ein eben angedeutetes Luftmycel bilden, das übrigens in den meisten Fällen fehlt. Dagegen pflegt die feuchte Kultur häufig eine netzartige Oberflächenstruktur zu gewinnen dadurch, daß unregelmäßige Leisten entstehen, ähnlich wie es bei manchen Oidien beobachtet wird. In flüssiger Bierwürze entwickeln sich die Pilze meistens in Form feinster, sich niedersenkender oder die Flüssigkeit diffus trübender Flocken. Diese Art färbt sich, wenn sie älter wird, schmutzig grau, eventuell mit einem Stich ins Gelbliche. Die Kulturen setzen sich zusammen

zum großen Teil aus runden und ovalen, an Größe den vorhergehenden ziemlich gleichen, zum großen Teil durch Sprossung sich vermehrenden Hefen, zwischen welche ein nicht sehr ausgebildetes Mycelnetz ausgebreitet ist, welches, wenn auch viel seltener wie bei der vorhergehenden Form, Konidien terminal und seitlich hervorgehen läßt. Diese Art vergärt in allen mir übersandten Kulturen Maltose. Einige Mal bekam ich auch eine geringe Gärung bei Traubenzucker, im Gegensatz zu den meisten amerikanischen Autoren, welche dieser Art für Traubenzucker und Milchzucker die Gärkraft absprechen. Ueber Kern- und Sporenbildung in den Kulturen ließ sich etwas Bestimmtes nicht eruieren.



Fig. 3. „Oidiomyceten" aus Reinkultur: Hefeform. (Hyde & Montgomery.)

3) Die dritte Gruppe war unter dem mir übersandten Material am seltensten vertreten, und nach den Literaturangaben sind die beiden ersteren Formen wohl die häufigeren. Sie wachsen auf denselben Nährboden nach meinen Beobachtungen am schnellsten von allen drei Arten, so daß man gelegentlich schon nach 2—3 Tagen den Beginn des Wachstums beobachten kann, verflüssigen ebenfalls nicht den Nährboden, sie haben von Anfang an meist eine schmutzigbraune, seltener weißgraue Färbung, die sehr bald in die braune Tinktion übergeht. Bei alten Kulturen entwickelt sich schließlich eine tiefbraune Färbung der gesamten Kultur, welche zuerst eine feuchtglänzende, später häufig eine trockene, spröde Oberfläche zeigt. Die Bildung eines Luftmycels habe ich niemals in den von mir selbst untersuchten Kulturen gesehen. In der Literatur wird das gelegentlich beschrieben, allein ob dann hier diese Gruppe vorliegt, erscheint zweifelhaft. Dagegen zeigt sich auch hier die bei der vorigen Gruppe bereits beschriebene, netzartige Leistenbildung. Im flüssigen Nährboden bilden sich größere Membranen, ebenfalls von brauner Farbe, sonst ähnlich wie bei der zuerst beschriebenen Gruppe. Gelegentlich sieht man hier etwas Aehnliches wie eine Kahmhaut, so daß diese Pilze möglicherweise ein stärkeres Sauerstoffbedürfnis haben. Selten fand ich bei diesen Pilzen Gärvermögen für Maltose, sonst für keine andere Zuckerart. Die Angaben hierüber in der Literatur wechseln. Mikroskopisch verhalten sich die Kulturen dieses Pilzes ähnlich dem der vorigen Gruppe, indem sie sich vorwiegend aus sprossenden Hefen zusammensetzen, mit dazwischen gelagertem, an Menge zurücktretendem Mycel und ähnlichen Entwickelungs- und Größenformen wie die vorher geschilderten Formen.

Die summarische Darstellung dieser Pilze — wie ich sie aus der Literatur und eigenen Untersuchungen abstrahiert habe — zeigt schon, wie wenig exakt unsere

Kenntnisse hier sind. Ob deshalb hier wirklich verschiedene Arten vorliegen, oder nur verschiedene Wuchsformen derselben Art, ist nicht sicher zu entscheiden. Ich erinnere nur an die Kontroversen über die Differenzierung von Favus- und Trichophytonpilzen; hier liegen die Dinge noch viel schwieriger. Ich halte es aber doch wohl für möglich, daß es sich hier um verschiedene Arten handelt, wenngleich eine sichere Charakterisierung auf irgendeinem Wege bisher nicht möglich ist.

Auch die Frage der Zugehörigkeit zu bekannten Arten ist bis jetzt nicht zu entscheiden. Auf der einen Seite das Vorkommen zweifelloser Sproßformen läßt es berechtigt erscheinen, zusammen mit dem Gärvermögen, accidenteller Kapsel, die Pilze in Beziehung zu den Hefen zu setzen.



Fig. 4. „Oidiomyceten" aus Reinkultur: Mycelbildung und Oidien. (HYDE & MONTGOMERY.)

Dagegen fehlt ihnen die Sporenbildung, wenigstens nach den bisherigen Untersuchungen. Die reichliche Mycelbildung setzt sie in Beziehung zu den Hyphomyceten, häufige ovale Formen und Konidienbildung seitlich und terminal zu den Oidien. Der unbestimmte Name „Oidiomycet", den amerikanische Autoren diesen Pilzen gaben, ist deshalb nach dem zeitigen Stand unserer Kenntnisse immerhin brauchbar. Und ebenso berechtigt dürfte es sein — zumal bei dem hefeähnlichen Wachstum der Pilze im Gewebe — sie zunächst zu den Blastomyceten zu stellen, die Affektionen unter die Blastomykose zu subsumieren. Dies ist auch aus dem Grunde zweckmäßig, weil es nicht ganz ausgeschlossen ist, daß manche — klinisch der GILCHRISTschen Dermatose ähnliche — Fälle und manche amerikanische Beobachtungen interner Blastomykose wirklich durch Hefen hervorgerufen sind.

Es erscheint deswegen nach dem zeitigen Stande der Forschung berechtigt, zunächst die sogenannten Oidiomyceten den Sproßpilzen anzugliedern, wenngleich sie auch durch die Art ihres Wachstums zweifellos Beziehungen zu den Fadenpilzen besitzen. Versuche einer exakten Einreihung dieser Mikroorganismen sind nach dem oben Gesagten zurzeit aussichtslos, worin ich LAEDERICH und DUVAL beistimme, welche diese Affektionen in einer eingehenden und kritischen Studie behandeln. Uebrigens gibt auch GOUGEROT, welcher für

diese Parasiten die Bezeichnung Zymonema vorschlägt, zu, daß bei der Unklarheit, welche gerade in diesem Gebiete herrscht, man hier noch am ehesten die Bezeichnung Blastomyceten und Blastomykose bestehen lassen könnte. Ich habe versucht, mehrere hervorragende Pilzforscher für diese Frage zu interessieren. Nach eingehendstem Studium aber sind dieselben doch zu keinem Resultat gelangt. Gegenüber den eigentlichen Hefen sei neben den anderen Differenzen noch hervorgehoben das schnelle, mehr akute Wachstum der Hefen gegenüber der langsamen Propagation dieser Sproßpilze, ferner, daß im allgemeinen diese Oidiomyceten sich meistens, aber nicht immer, in geringerer Zahl im erkrankten Gewebe finden als die Hefen, die sich meistens in großer Zahl nachweisen lassen. Färberisch und gegenüber Kalilauge verhalten sie sich ähnlich wie Hefen, weswegen ich auf die bei diesem Kapitel gemachten Bemerkungen verweise.

Kompliziert wird diese Frage der amerikanischen Oidiomykosen noch dadurch, daß einige Fälle als Coccidieninfektion beschrieben werden, welche sowohl klinisch wie parasitologisch hierher gehören. Ich werde auf diese Frage wie auch auf weitere die Mikroorganismen betreffenden Einzelheiten in den folgenden Abschnitten noch zu sprechen kommen.

Bezüglich der Frage nun, ob in diesem ganzen Gebiet verschiedene oder mehr einheitliche Organismen vorliegen, kommen schließlich, worauf schon Busse, ich selbst und andere Autoren, besonders prägnant z. B. Erich Cohn bei der Kleinschen Hefe hingewiesen hat, die pathogenen Wirkungen der Pilze, ihre Virulenzbeziehungen zu bestimmten Tierarten, ihre Vorliebe bei der Lokalisation in bestimmten Organsystemen (z. B. Kleinsche Hefe besonders nach den Untersuchungen von Erich Cohn bei Kaninchen im Zentralnervensystem *)), die Art ihres Wachstums und der Ausbreitung im Tierkörper, das makroskopische Aussehen der entstandenen Läsionen (bei der Curtisschen Hefe z. B. myxomatös, bei der Maffuccischen Hefe fest fibrinös) in Betracht. Wenngleich ich nun auf Grund eigener ziemlich eingehender Studien auch in diesen Punkten zweifellose Differenzen mit einer gewissen Konstanz beobachten konnte und daraus auch mit Wahrscheinlichkeit abstrahiere, daß wir es mit verschiedenen Arten von Mikroorganismen zu tun haben, so möchte ich doch auf der anderen Seite darauf hinweisen, daß man nach sonstigen bakteriologischen Erfahrungen in der Benutzung solcher Beobachtungen zur Differenzierung von Mikroorganismen vorsichtig sein muß, weil man ja weiß, wie sehr in der Natur und im Experiment Mikroorganismen Tieren sich adaptieren können.

Pathogene Sproßpilze beim Menschen.

Gemäß den im vorigen Abschnitt gemachten Auseinandersetzungen erscheint es mir noch nicht möglich — nach dem zeitlichen Stande der Forschung — rein nach botanisch-ätiologischen Gesichtspunkten hier eine Gruppierung vorzunehmen. Dazu sind eben die Anschauungen über die Klassifizierung der in Betracht kommenden Pilze zu wenig geklärt. Dagegen werde ich insofern auch den botanischen Gesichtspunkten Rechnung tragen, daß ich, wie in meinen früheren Arbeiten, die durch wirkliche Hefepilze hervorgerufenen Affektionen nach Möglichkeit von den zum Teil sicher, zum Teil wahrscheinlich zu anderen Pilzgruppen gehörenden Sproßpilzen absondere. Auch diese Gliederung läßt sich aber leider nicht vollkommen strikt und befriedigend durchführen: Denn, wie schon im vorigen Abschnitt auseinandergesetzt, gibt es auch bei gut gekannten Pilzarten häufig genug morphologisch Uebergänge, so daß es fraglich ist, zu welcher

---

*) Allerdings glaubt Steinhaus, daß auch andere Sproßpilze bei Tieren Affektionen des Nervensystems mit lähmungsartigen Erscheinungen erzeugen können, so daß es fraglich ist, inwieweit diese Eigenschaft für die Kleinsche Hefe charakteristisch ist; ich verweise auch auf die Beobachtungen von Busse, welcher seine Hefe bei Ratten mehrmals auffallenderweise im Zentralnervensystem lokalisiert fand.

Gruppe man diesen oder jenen zu rechnen hat; ferner ist bei einer Anzahl von sonst gut beobachteten Krankheitsfällen der ätiologische Teil, teils durch Mangel der Kultur, teils durch andere Ungenauigkeiten so wenig geklärt, daß das klinische Moment mit zur Beurteilung herangezogen werden muß. Außerdem sind gerade in der reichen amerikanischen Literatur vielfach die bakteriologischen Angaben so wenig eingehend, daß die Deutung und Rubrizierung der Fälle ungemein erschwert ist. Auch ist die Frage, ob selbst in gut beobachteten Fällen die vorgefundenen und kulturell dargestellten Mikroorganismen immer auch als die Erreger der Krankheit anzusehen sind, wohl in Erwägung zu ziehen. Wir sind doch heute nach einer Anzahl von Erfahrungen in dieser Richtung etwas vorsichtig geworden, und werden das ganz besonders sein müssen gegenüber den Sproßpilzen, die in der Natur eine so ungemein weite Verbreitung haben und von denen — wie wir durch experimentelle Untersuchungen wissen — viele nicht im eigentlichen Sinne pathogene im Tierkörper zum Wachstum gebracht werden können. Es ist deswegen nicht ausgeschlossen, daß unter den als Blastomykose oder Sproßpilzaffektionen geschilderten Krankheiten sich noch manches bei späterer Forschung anders aufklärt.

Wenngleich ich das Bestreben von Gougerot, des verdienstvollen Mitarbeiters von de Beurmann bei den Sporotrichosen, die Gruppierung der in Betracht kommenden Affektionen nach rein botanischen Unterschieden der in Betracht kommenden Pilze zu gestalten und seine Bemühung, das ja in der Tat in der Botanik nichts besagende Wort „Blastomykose" auszuschalten, für anregend und für weitere Forschungen fruchtbringend halte, so erscheint es nach dem Stand der augenblicklichen Kenntnisse unmöglich, nach diesem Prinzip die Literatur zu sichten wegen der vielfachen Uebergänge in mykologischer und klinischer Beziehung. Ich bleibe also bei dem Einteilungsprinzip, welches ich als erster von Anfang an aufgestellt habe, und das sich bis jetzt ganz leidlich bewährt und sich besonders unter den Dermatologen allgemeine Anerkennung verschafft hat. Ebenso halte ich es für praktisch, die Bezeichnung Blastomykose, welche Gougerot ja wohl mit Recht nicht für befriedigend erklärt im streng wissenschaftlichen Sinne, aus praktischen Gründen beizubehalten, weil sie sich eingebürgert hat und die Verständigung erleichtert, und ich nicht glaube, daß durch die Einführung der von Gougerot vorgeschlagenen, dem Mediziner doch etwas schwerer verständlichen Bezeichnungen — zunächst wenigstens — die Kenntnis dieser an sich schon schwierigen Materie gefördert wird. Meine alte Einteilung war die in Affektionen, durch richtige Hefen erzeugt, die man also nach dem Vorgang von Busse als Saccharomykose bezeichnen könnte und in eine zweite Gruppe, bei der ein nicht sicher unterzubringender Mikroorganismus eine Rolle spielt, der wegen seiner Wuchsform teils zu den Hefen, teils zu den Fadenpilzen Beziehungen zeigt und von den amerikanischen Forschern als Oidiomycet bezeichnet wurde und die früher beschriebenen Charaktere aufweist; demnach habe ich die letzteren Affektionen als Oidiomykose geführt. Später habe ich dann der letzteren Gruppe Beobachtungen angefügt, bei denen wahrscheinlich Pilze aus der Gruppe des Oidium albicans oder lactis eine Rolle spielen, die ja manche Autoren zu den Schimmelpilzen rechnen. Typische Fälle der einen oder anderen Gruppe sind sowohl mykologisch wie klinisch exakt zu sondern. Dazwischen gibt es eine Anzahl Beobachtungen, in welchen sowohl bakteriologisch wie klinisch Uebergänge und Mischungen bestehen, die mich auch heute noch zwingen, die an sich differenten Affektionen unter der gemeinsamen Bezeichnung Blastomykose zu besprechen.

Innerhalb dieser großen botanisch-klinischen Klassifikation habe ich nun von Anfang an ebenfalls nach der vorspringenden oder mir am wichtigsten erscheinenden Lokalisation der betreffenden Krankheit die Fälle gruppiert. Manche meiner diesbezüglichen Bestimmungen sind angezweifelt worden, wie z. B. in dem Greifswalder Fall von Busse; und ich will keineswegs bestreiten, daß meine Be-

weisführung in diesen Punkten nicht vollkommen sicher zutreffen muß. Allein mit meiner gleich im Beginn der Forschung erfolgten Hervorhebung der Hautblastomykose habe ich doch insofern Recht behalten, als diese die allergrößte Bedeutung gewonnen hat und klinisch wesentlich für die Dermatologie die größte Rolle spielt. Zu den auch bereits im Beginn der Forschung von mir dann noch hervorgehobenen abdominellen Affektionen kommen neuerdings noch die cerebralen, und als primäres Erkrankungsorgan spielt vielleicht die Lunge eine etwas größere Rolle; auch das Knochensystem kommt eventuell mit in Betracht.

I. Durch eigentliche Hefen hervorgerufene Affektionen des Menschen.

Bevor ich in den wichtigsten Teil dieser Frage eintrete, will ich noch einige weniger bedeutungsvolle Tatsachen, betreffend das Wachstum von Sproßpilzen im menschlichen Organismus vorausschicken. Bereits in meiner Abhandlung über den Gegenstand in Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge habe ich die Hefen nach ihrer Beziehung zum menschlichen und tierischen Organismus in folgende Gruppen geteilt.

1) Nicht im eigentlichen Sinne pathogene Hefen; dieselben leben in Sekreten und Auflagerungen mehr als Saprophyten an der Oberfläche des Körpers, können aber eine gewisse Bedeutung erlangen durch die Zersetzungen, welche sie hervorrufen, durch dabei auftretende Reizerscheinungen der Umgebung, eventuell können sie auch von hier aus in das Gewebe der Nachbarschaft eindringen und oberflächliche Entzündungsprozesse, Ulzerationen etc. erzeugen. Solche Sproßpilze wurden in den Harnorganen gefunden von Ernst im Urin und perirenalen Eiter eines Diabetikers, allerdings neben anderen Mikroorganismen; dann sind Fälle von Pneumaturie auf diese Weise zustande gekommen durch Wachsen von Hefen im Urin bei Diabetikern, Beobachtungen von Senator, Guiard und Dumenil u. a. Auch besonders die weiblichen Genitalorgane bei Diabetes, aber auch ohne diesen weisen gar nicht so selten Hefen oder Oidien auf.

Auch in der Mund- und Rachenhöhle, dem Magendarmkanal siedeln sich gar nicht so selten, teils in den Sekreten, teils in den oberen Epithelschichten Sproßpilze an, die dann gelegentlich bei Zersetzung der Sekrete, besonders bei Säuglingen, schädlich werden können.

Die 2. Gruppe bilden diejenigen Sproßpilze, welche in den oberen Epithelschichten der Haut und Schleimhäute wachsen und Katarrhe, Erosionen und Geschwüre erzeugen können, aber häufig auch ganz belanglos sind. Bekannt ist ja vor allen Dingen der Soor der Schleimhäute. Troisier & Achalme haben eine Angina beschrieben, welche durch Hefen hervorgerufen wurde. Auch später finden sich in der Literatur einige analoge (z. B. de Simonis u. a.) Beobachtungen, wie z. B. der später zu erwähnende Fall von Türk, wo sogar möglicherweise von den Schleimhäuten aus die Hefen in den Körper eingedrungen sind*). Kolpe, Gottschalk und ich selbst haben Cervixkatarrhe beschrieben, die wahrscheinlich auf Sproßpilze zurückzuführen sind; besonders ausführliche Untersuchungen hierüber hat Van der Velde angestellt und bei verschiedenen Genital- und bei Puerperalaffektionen Sproßpilze gefunden, die sogar ins Blut eingedrungen sein sollen. Es dürfte sich hierbei doch zum großen Teil um Nebenbefunde handeln. Auch die Hautoberfläche bildet naturgemäß bei der Ubiquität der Sproßpilze einen Ort häufiger Ansiedelung derselben: so

---

*) Hierher gehört auch der Fall von Steinhaus, der in den diphtherischen Membranen eines scarlatinakranken Kindes, die durch Tracheotomie gewonnen waren, für Tiere pathogene Sproßpilze fand. Es handelte sich hier anscheinend nicht um eine Verunreinigung, da die Membran auch bei histologischer Untersuchung wesentlich aus Hefen aufgebaut war.

fand ich und van Hoorn dieselben gar nicht so selten in den Schuppen des seborrhoischen Ekzems, auch in oberflächlichen akneähnlichen pustulösen Effloreszenzen werden sie nicht so selten nachgewiesen (Marzinowski, Ehrmann, letzterer bei Diabetes, er konnte sogar bei demselben Patienten durch Ueberimpfung wieder Pusteln mit Hefe erzeugen). Hierher gehören wohl die Beobachtungen von Spiethoff: Ulzerationen an den Genitalorganen mit Sproßpilzen, bei Diabetes. Ob aber den hier auf diese Weise nachgewiesenen Hefen immer eine wirklich pathogene Bedeutung zukommt, wenn sie auch — wie in meinem Falle — für Tiere pathogen sich erwiesen, ist zweifelhaft. Gerade auch in diesem Kapitel finden sich in der Literatur eine große Zahl von Beobachtungen, die im wesentlichen der Kritik nicht standhalten, ich übergehe sie hier.

Die 3. Gruppe stellen diejenigen Hefen dar, welche in die Gewebe eindringen und hier krankhafte Störungen hervorrufen. Diese Gruppe habe ich in zwei Unterabteilungen zerlegt:

a) Hefen, welche nur oder wesentlich im Blute und in den Säften wachsen und eine Art blastomykotischer Septikämie erzeugen. Dieser Vorgang scheint sich in der Hauptsache nur im Tierexperiment zu finden; ich komme später darauf zu sprechen. Auch bei den natürlichen Sproßpilzinfektionen kommen Hefen im Blute, aber wesentlich als Nebenbefund vor. Ein sehr intensives Wachstum scheint sich nicht zu entwickeln. Immerhin besteht die Möglichkeit, daß bei Zunahme des Marasmus die Hefen auch hier intensiver wachsen (cf. meine Untersuchungen im Greifswalder Fall). Von Bernstein ist ein Fall mitgeteilt, wo sich beim Menschen Hefen nur im Blut gefunden haben sollen. Diese Beobachtung ist zweifelhaft. Indessen scheinen sie in der Cerebrospinal- und Ventrikelflüssigkeit beim Menschen wachsen zu können, was später erwähnt wird. Dagegen will ich hier schon darauf hinweisen, daß ich experimentell feststellen konnte, daß manche Hefearten bei einer bestimmten Tierart nur lokalisierte Infektionen, bei anderen eine Septikämie erzeugen.

b) Die wichtigste Gruppe bilden diejenigen Sproßpilze, welche lokalisierte Affektionen in der Hauptsache und Gewebsveränderungen hervorrufen. Hierher gehören die bei Menschen und Tieren zur Beobachtung gelangten Blastomykosen. Nach dem Hervortreten der klinischen Erscheinungen, resp. nach der Primärerkrankung teile ich die Blastomykose des Menschen, wobei ich hier zunächst die reinen Hefeaffektionen im Auge habe, in drei Gruppen:

1) Hautblastomykose,
2) Blastomykose des Zentralnervensystems,
3) Erkrankungen der übrigen inneren Organe, besonders des Abdomens.

1. Hautblastomykose.

Gerade in diesem Gebiet kann man darüber zweifelhaft sein, speziell auch bezüglich des ersten Greifswalder Falles, ob es berechtigt ist, diese und jene Beobachtung als Hautblastomykose zu führen, nach den oben angegebenen Gründen. Speziell hat Busse sich dieser Auffassung nicht angeschlossen. Ich selbst möchte aber auch heute noch die Haut in diesen Fällen mit Wahrscheinlichkeit als das primäre und wichtigste Lokalisationsorgan hinstellen; hat doch gemäß meiner bereits vor 12 Jahren geäußerten Anschauung gerade die Hautblastomykose bei den menschlichen und tierischen Infektionskrankheiten in diesem Gebiete die größte Bedeutung erlangt.

Erster Fall*).

Pat. ist die 31 Jahre alte Schustersfrau K. aus Anklam. Wie sie in der Klinik angab, hatten sich Geschwüre im Gesicht und am Nacken schon im August und September 1893 entwickelt, vor Beginn der Erkrankung, wegen deren sie in die Klinik kam. Im Anschluß an ein Wochenbett entstand Oktober 1893 ein Tumor der linken Tibia, wegen dessen die Pat. die Hilfe der Klinik aufsuchte. Es zeigten sich dann bei der sehr anämischen Frau starke Lymphdrüsengeschwülste, besonders in der Achselhöhle und unterhalb des Unterkiefers. Der fluktuierende Tumor an der Tibia, über dem die Haut intakt war, wurde, ohne daß eine genaue Diagnose gestellt werden konnte (Sarkom oder Gummi?), von Prof. Helferich inzidiert. Es entleerte sich eine rotweinfarbene Flüssigkeit aus einer Granulationshöhle der Tibia. In derselben fanden sich neben Rund- und Riesenzellen glänzende Körperchen, die ich für Protozoen hielt. Einige Tage später fand ich dieselben Gebilde in den Geschwüren und

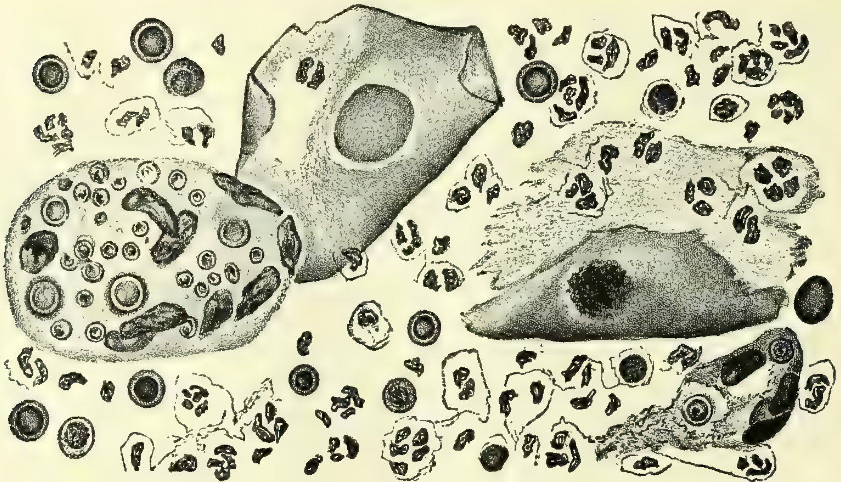


Fig. 5. Hautblastomykose (Buschke). Ausstrichpräparat eines Hautgeschwürs. Färbung mit Fuchsin. Fast kugelrunde Hefen frei zwischen Plattenepithelien und Leukocyten. Eine Riesenzelle vollgepropft mit kleinen und größeren Hefen. Vergr. Zeiss, Oelimm. $^1/_{12}$, Comp.-Okul. 4.

versuchte nun auf die Pat. zu inokulieren. Busse, welcher gleichzeitig die Tibiaflüssigkeit und die dort exkochleierten Massen untersuchte, gelang es, während ich mit diesen Untersuchungen beschäftigt war, die betreffenden Gebilde zu züchten und den Nachweis zu liefern, daß es sich um Hefen handelte. Im Verlauf seiner weiteren Untersuchungen konnte er diese Hefen auf Mäuse und Ratten übertragen und nachweisen, daß es sich um pathogene Hefenarten handelte. Die Mäuse starben und in den Säften verschiedener Organe und im Blute ließen sich außerordentlich zahlreiche Hefen nachweisen. Durch spätere Untersuchungen gelang es ihm, auch Durchwachsungen der Gewebe mit diesen Hefen zu erzeugen und auch lokal Ansiedlungen der Hefen mit Bildung kleiner, wesentlich aus Hefen sich zusammensetzender Tumoren bei Mäusen in der Haut und in der Serosa hervorzubringen. Die Frau starb

*) In dieser Krankengeschichte habe ich die Mitteilungen Busses und meine eigenen Beobachtungen kombiniert. Wesentlich ist gegenüber der Darstellung Busses, daß nach der Anamnese, die ich erhob, die Ulzerationen schon vor der Tibiaaffektion bestanden haben sollen. Ob das sicher zutrifft, läßt sich natürlich nicht beweisen. Vorsicht ist anamnestischen Angaben gegenüber immer am Platze. Immerhin lauteten die Angaben der Pest bestimmt genug, um mir es wahrscheinlich zu machen, daß die Haut primär erkrankt war. Speziell die die Hautkrankheit enthaltenden Stellen geben das Resultat meiner eigenen Beobachtungen und Untersuchungen wieder.

im November. Die Sektion ergab, daß sich in der Lunge ein Granulationsherd, Knochenherde in der rechten Ulna, der linken 6. Rippe und Herde in der Niere und der Milz fanden, in denen BUSSE dieselben Hefen nachweisen konnte.

Ich selbst hatte nach Kenntnis der BUSSEschen Kulturresultate aus den Geschwüren der Haut dieselben Hefen auf den gewöhnlichen Nährböden, besonders Kartoffeln, züchten, in Tierversuchen die Untersuchungsresultate von BUSSE bestätigen und durch Impfung einer Reinkultur auf die Pat. selbst den sicheren Beweis bringen können, daß die Hefen zweifellos für den Menschen pathogen und nicht etwa ein zufälliger saprophytischer Nebenbefund seien.

Das typische Bild der Hautaffektion zeigt die Stirnulzeration. Sie hat sich nach Angabe der Pat. 4 Wochen vor Eintritt ins Krankenhaus entwickelt. Aehnliche Geschwüre waren in den letzten Monaten am Nacken vorhanden gewesen. Dieselben sind zum Teil geheilt, zum Teil bestehen noch einige an der rechten und linken Halsseite dicht an der Haargrenze. Das Geschwür ist ziemlich flach und sondert ein rötlich-glasiges, mit Krümeln vermengtes Sekret ab. Dicht daneben befindet sich eine akneähnliche Effloreszenz, deren Kuppe mit einem gelblichen Schorf bedeckt ist, nach dessen Abhebung sich glasig-graues Sekret mit Bröckeln entleert und ein kleines Geschwür zutage tritt. An beiden Seiten des Nackens, dicht an der Haargrenze, finden sich ähnliche Geschwüre. Das Sekret der Geschwüre besteht aus Rundzellen, Epithelzellen, Riesenzellen und ähnlichen Konglomeraten und zahlreichen Hefen, die teils innerhalb, teils außerhalb der Zellen liegen, von verschiedener Größe sind und zum Teil einen wie gerieft aussehenden Hof haben; in ihrem Innern enthalten sie teils fetttropfenähnliche Körnchen, teils ein bei WEIGERTscher Färbung fast schwarz gefärbtes, unregelmäßiges kernartiges Gebilde.

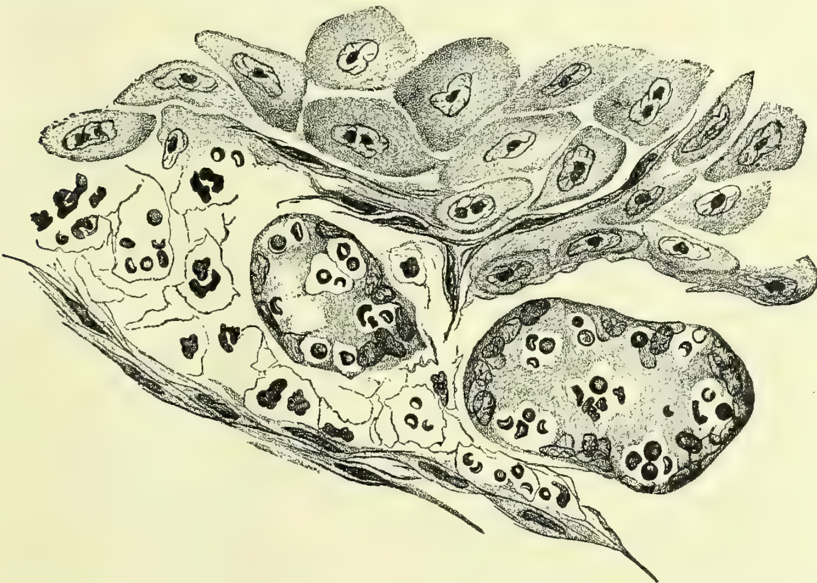


Fig. 6. Hautblastomykose (BUSCHKE). Schnitt durch Geschwürswand. Färbung mit Karbolfuchsin-Jodgrün; Hefen rot, Gewebskerne blaugrün. Hefen größtenteils in Gestalt großer Riesenzellen, zum Teil rund mit doppelter Kontur, zum Teil geschrumpft. Einige Hefen freiliegend. ZEISS, Oelimm. $^1/_{12}$, Comp.-Okul. 4.

Die bei der ersten Besichtigung noch mit Schorf bedeckten Geschwüre enthielten mikroskopisch und kulturell keine anderen Mikroben, während selbstverständlich einige Zeit nach der Eröffnung andere Bakterien sich beimischten. Die aus diesen Geschwüren gezüchteten Hefen benutzte ich zu Impfungen. Ich hatte schon vorher mit Geschwürsekret an der rechten Schläfe der Pat. mit ihrer Genehmigung eine Inokulation mit Erfolg ausgeführt und wiederholte das Experiment ebenfalls mit Genehmigung der Pat. mit einer auf Agar-Agar gemachten Reinkultur. Es wurde eine Inokulation am Nacken und eine am linken Oberarm durch Ritzen der Haut und Verreibung des

Kulturmaterials ausgeführt. An beiden Stellen entwickelten sich akneähnliche Knötchen nach 3 resp. 4 Tagen, die an der Oberfläche nekrotisierten; nach Abhebung des Schorfes entleerte sich ein Sekret, welches mikroskopisch und kulturell ausschließlich Hefen derselben Art enthielt. Ferner wurde Kulturmaterial in die rechte Nackenseite ohne makroskopische Verletzung der Haut 5 Minuten lang eingerieben. Nach 5 Tagen zeigten sich drei follikuläre, akneähnliche Knötchen, die ebenfalls an der Kuppe nekrotisierten, glasiges Sekret entleerten, in denen keine anderen Mikroben, dagegen Hefen in großer Zahl nachzuweisen waren. In Tierversuchen konnte ich bei den aus den Geschwüren gezüchteten Hefen die gleichen Eigenschaften nachweisen, wie Busse sie bei den aus dem zerfallenen Tumor der Tibia gewonnenen festgestellt hatte und ebenfalls erweisen, daß sie Zucker in Alkohol und CO_2 zerlegten. Die bakteriologische Untersuchung eines exzidierten Stückchens vom Geschwürsrande ergab nun, daß die Hefen sowohl in das Epithellager der Haut als auch in die Cutis und Tela subcutanea in großer Zahl eindringen, dort zum Teil eine Wucherung, zum Teil eine Zerstörung des Epithels bewirken. Interessant ist es, daß sie in die Epithelzellen selbst hineindringen. Im übrigen rufen sie eine zur Einschmelzung führende Entzündung der Cutis und Tela subcutanea hervor, welche ausgezeichnet ist durch das Vorhandensein außerordentlich zahlreicher und großer Riesenzellen, die zum Teil im Innern die Parasiten enthalten. Es ist ein analoges Bild, wie wir es bei anderen infektiösen Granulationsgeschwülsten (Lupus, Rotz etc.) sehen.

Die Hautkrankheit verlief dann so, daß einige Geschwüre heilten, neue an der rechten Augenbraue und Wange dazu kamen. Als ich dann die Pat. in den ersten Tagen des Oktober, ca. 3 Monate nach der Entlassung aus der Klinik, wiedersah, hatten sich die Geschwüre am Nacken und Stirn nur wenig vergrößert, dagegen war mitten in der rechten Augenbraue ein ca. fünfpfennigstückgroßes, und mitten auf der rechten Wange ein etwas größeres Geschwür entstanden, von demselben Aussehen wie die beschriebenen. An dem Grunde des Augengeschwürs bestand eine feine fistulöse Oeffnung, aus der sich glasiges, mit Krümeln vermengtes Sekret entleerte, welches die Hefe in großer Zahl enthielt. Eine Untersuchung mit der Sonde ergab, daß die Haut der oberen Augenlider ca. 1—2 cm in der Zirkumferenz unterminiert war, der Knochen lag nicht frei. Hier war also der blastomykotische Prozeß in das Unterhautzellgewebe übergegangen und hatte eine abszeßartige Einschmelzung derselben hervorgerufen. Diese Geschwüre haben sich bis zum Tode der Pat., wie der Sektionsbericht von Busse ergibt, noch etwas vergrößert.

Ich möchte hier anführen, daß ich ebenfalls seinerzeit, d. h. kurz vor dem Tode der Pat., das Blut derselben kulturell untersuchte und dieselben Hefen in ihm nachweisen konnte, während mir dieser Nachweis in der Klinik nicht geglückt war. Während des Aufenthalts der Pat. in der Klinik entwickelte sich noch ein Bläschen am Außenrande der linken Cornea; im Inhalt desselben konnte ich ebenfalls dieselben Hefen nachweisen. Es entstand ein flaches Ulcus, das in ca. 8 Tagen heilte. Auch für diese Augenaffektion findet sich ebenso wie für die Hautkrankheit ein Analogon in der Tierpathologie.

Die weitere Untersuchung der Pat., besonders die Untersuchung der Schleimhäute (des Mundes, der Nase, der Vagina und Harnröhre), klinisch sowie bakterioskopisch, ergab nirgends die Anwesenheit der Hefen resp. der Eingangspforte. Ich glaube deshalb sowohl auf Grund der Anamnese, des Verlaufes der Experimente, die ich ausführte, als auch — wie ich weiter unten schildern werde — auf Grund der später von anderen Autoren gemachten Beobachtungen, daß in diesem Falle die Hautblastomykose durch Impfung von außen entstanden ist und die Haut die Eingangspforte des Giftes abgegeben hat.

Außer den oben geschilderten Beobachtungen, die Busse an dem Fall gemacht hat, und die ich mit dem aus der Hautaffektion gewonnenen Kulturmaterial wesentlich bestätigen konnte, füge ich noch hinzu, daß Busse auch aus geschlossenen Herden bei der Pat. die Hefen in Reinkulturen erhielt, welche zuerst weiß sind und auf hellen Nährböden es auch bleiben, während sie auf dunklen und auf Kartoffeln allmählich ein braunes Aussehen bekommen. Sie wachsen gut bei Bruttemperatur, aber auch noch bei 10 bis 6° C; über 40° hört das Wachstum allmählich auf. Sporenbildung konnte ich auf Gipsblöcken wohl beobachten; besonders bemerkenswert ist die bereits von Busse beschriebene Kapselbildung im Organismus, auf die ich bereits oben hingewiesen habe. Durch Zusatz von Essigsäure, 1—3 Proz. zum frischen, aus dem Tierkörper gewonnenen Präparat, läßt Busse die Kapseln mit ihrer Schichtung sehr deutlich hervortreten.

Bezüglich der sonstigen Formen, welche die Hefe in Geweben annimmt, sei hervorgehoben, daß sich auch Sproßformen gar nicht so selten nachweisen lassen, ferner Degenerationsformen, die in mannigfaltigster, oft nicht mit Sicherheit zu erkennender Gestalt, besonders auch in der von BUSSE schon erwähnten Sichelform sich zeigen, die ich auch in der Hautblastomykose besonders häufig und schön nachweisen konnte und auch in meinen anderen Arbeiten abgebildet habe. Die histologischen Verhältnisse, welche durch die Hefen beim Menschen erzeugt werden, sind nach meinen Untersuchungen der Hautblastomykose, wie ich oben auseinandergesetzt habe, ein riesenzellenreiches Granulationsgewebe. Die Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen enthalten häufig Sproßpilze. Die histologischen Verhältnisse im Knochengewebe und den inneren Organen stellen sich nach den Beobachtungen BUSSES verschieden dar: teils handelte es sich in den Knochenherden um eine eitrige Einschmelzung wie bei Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen, wobei allerdings der Eiter Riesenzellen enthält, teils um ein ähnliches Granulationsgewebe, wie ich es bei der Hautblastomykose beschrieben habe; so war es in den Tibia- und in den Lungenherden, während in der Milz und in den Nieren sich fast gar keine entzündliche Reaktion des benachbarten Gewebes fand und es sich hier einfach um Hefenkolonien im Gewebe handelte. Ganz ähnlich sind die histologischen Veränderungen, welche bei Tieren — Mäusen und Ratten — mit dieser Hefe erzeugt werden können, wie zuerst BUSSE nachwies, die ich auch mit der aus den Hautblastomykoseherden gezüchteten Hefen in analoger Weise bei Mäusen und Ratten erzeugen konnte, während bei anderen Tieren eine Pathogenität dieser Hefen nicht nachzuweisen war. Hervorgehoben sei, daß die Virulenz des Sproßpilzes keine sehr große war; es mußten ziemlich große Mengen Hefen injiziert werden, um eine Haftung zu erzielen. Mäuse sterben etwa nach 3 Wochen. Die Hefen finden sich reichlich im Blut, an der Impfstelle in Form myxomähnlich aussehender, kaum Gewebe enthaltender Hefekolonien, in Lungen, in Nieren, teils in Form ähnlicher diffuser Ansammlungen um die Blutgefäße, in den Alveolen, Glomerulis, zwischen und in den Harnkanälchen, in der Milz, in der Leber häufig in Form kleinster tuberkulöser Knötchen. Bei schnellem Verlaufe der Erkrankung finden sich wenig oder gar keine entzündlichen Reaktionserscheinungen. Haben die Hefen an Virulenz noch mehr eingebüßt oder sind sie, wie ich das beobachtet habe, künstlich abgeschwächt, so kann die Infektionskrankheit 2—3 Monate in Anspruch nehmen und dann können sich stärkere Reaktionserscheinungen im Tierkörper, in Form von Granulationsgewebe, Riesenzellen und auch Wucherung deckender epithelialer Zellen, wie ich das zuerst bei der Hautblastomykose beschrieben habe, entwickeln. Hervorgehoben seien noch die von BUSSE, PETERSEN und EXNER festgestellten Ansiedelungen der Sproßpilze im Zentralnervensystem bei Mäusen und Ratten. Im Tierexperiment ließ sich nur durch subkutane und intraperitoneale Impfung Positives erzielen. Von anderen Eingangspforten aus ergab sich mit diesem für Tiere, wie gesagt, wenig virulenten Pilz nichts. Etwas Bindendes über die Entstehung dieses Falles von Blastomykose hat das Tierexperiment, auch meine eigenen Untersuchungen nicht ergeben; dagegen habe ich durch experimentelle Untersuchungen mit anderen Sproßpilzen, worauf ich später zu sprechen komme, den Nachweis geliefert, daß die Haut sehr wohl die Eingangspforte bilden kann und die Hautblastomykose das Primäre darstellen kann. Auch weitere klinische Beobachtungen haben meiner gleich zuerst geäußerten Anschauung, daß auch in diesem Falle die Hautblastomykose den Ausgangspunkt der Erkrankungen darstellte, eine weitere Stütze gegeben. Ich habe diesen Fall etwas ausführlicher geschildert, weil der hierbei von BUSSE zuerst erhobene Befund und seine Untersuchungen den Ausgangspunkt der ganzen Forschung darstellen, und weil die von mir hier zuerst klinisch, ätiologisch und experimentell beschriebene Hautblastomykose für den anscheinend praktisch wichtigsten Teil der ganzen Frage, die Sproßpilzerkrankungen der Haut, die Basis abgegeben hat. Auf weitere experimentelle Einzelheiten komme ich im Rahmen des Experimentalteils zurück.

Beobachtungen von CURTIS.

Bei einem 20-jährigen Mann mit unklarer Anamnese entwickelten sich Tumoren in der Haut, am Rumpf, Hals, den Extremitäten, der Schenkelbeuge. Die Geschwülste konnten zum Teil exzidiert werden, nach 10 Monaten starb der Patient unter meningitischen Erscheinungen, eine Sektion konnte nicht ausgeführt werden. Im Eiter dieser Herde und im Gewebe fand CURTIS zahlreiche Sproßpilze, die sich züchten ließen und für Tiere pathogen waren. Mit mir

vom Autor zugesandten Material konnte ich wie Busse und andere Autoren eigene Untersuchungen ausführen und werde später darüber berichten. Hier sei nur erwähnt, daß sie auf denselben Nährböden wie die andern Hefen gut wächst, Zucker vergärt, mit Essigsäure als Nebenprodukt. Auf den Kulturen bildet sie weiße, fest anhaftende Beläge, die sich bald braun und schwarz durch ein diffuses, anscheinend interstitielles Pigment färben. Bei Riesenkolonien zeigt sie tiefere, radiäre Furchen als die Bussesche Hefe, welche sich auch selten so dunkel färbt. Ich glaube, daß nach meinen Untersuchungen diese Hefe wahrscheinlich eine andere Art darstellt, sie erweist sich als viel virulenter wie der vorher geschilderte Sproßpilz, besonders für Mäuse und Ratten, dann für Hunde, weniger für Kaninchen und Meerschweinchen, erzeugt bei Mäusen und Ratten ein sulziges myxomatöses Gewebe, bei Hunden ein mehr festes, makroskopisch fibromatöses Gewebe, das sich in der Hauptsache aus Hefenkolonien zusammensetzt, selten fanden sich geringe entzündliche Erscheinungen. Bemerkenswert waren größere Tumoren, die ich bei Hunden bei kutaner und subkutaner Impfung erzielte. Die Hefe hat nur geringe Neigung im Blut zu wachsen. Die histologischen Veränderungen bei der ursprünglichen menschlichen Beobachtung des Curtisschen Falles waren nach meiner eigenen Untersuchung eines mir überlassenen Stückes folgende: Es handelte sich um ein teils zellarmes Gewebe von mehr myxomatösem Charakter, teils um einfaches Granulationsgewebe aus lymphoiden Zellen und polynukleären Leukocyten, zwischen welche zahlreiche Sproßpilze eingestreut sind, die in ihrer Größe variieren von etwa 2—7 μ und meistens rundlich, seltener oval geformt sind, in den kleinsten Exemplaren eine einfache, in den größeren eine doppelt konturierte Membran zeigen und um die größeren Exemplare deutlich eine Kapsel aufweisen, wie sie auch oben bereits beschrieben worden ist, welche anscheinend ebenfalls bei genauerem Zusehen feinste Schichtung zeigt. Hier und da, aber sehr selten, zeigt sich im Gewebe ein Ansatz zur Sprossung. Gelegentlich sieht man auch in den histologischen Präparaten Körnelungen in den Hefen und ein kernartiges unregelmäßig geformtes Gebilde. Bei der Beobachtung der Präparate fällt vielfach auf, wie unvermittelt die Hefen im Gewebe liegen, wenigstens in den Präparaten, die ich besichtigt habe, und wie wenig Beziehungen sie zu den Zellen haben, von denen sie oft weit entfernt aufzufinden sind, im Gegensatz zu den Hefen bei unserer Hautblastomykose, in der, wie geschildert, sie in innige Beziehung vielfach zu den Zellen, sowohl zu den Epithelien, wie auch zu den Riesenzellen zu bringen sind.

Weitere Beobachtungen.

Ein weiterer hierher gehöriger Fall wird von Hudelo, Rubens, Duval und Laederich mitgeteilt. Bei einer 35-jährigen, im übrigen kräftigen Frau entwickeln sich im Laufe einiger Monate wenig oder gar nicht schmerzhafte Knoten zuerst in der Haut des linken Unterschenkels dem Knochen adhärent; dieselben perforieren die Haut, und es entwickeln sich Ulzerationen. Im Verlauf der nächsten Monate entstehen in der Haut des Hypogastriums, auf der linken Wange, der rechten Wange, auf dem behaarten Kopf teils geschlossene, teils erweichte und perforierende und eitrige Flüssigkeit absondernde Knoten unter wenig entzündlichen Erscheinungen, ferner in der Region der rechten Hüfte, am linken Arm und an anderen Körperstellen. Die Abszesse wurden inzidiert und exkochleiert. Während zuerst Wohlbefinden bestand, entwickelte sich im weiteren Verlauf heftiges Fieber bis 39°, das dann im Laufe der nächsten Monate wieder zurückging. Die Tumoren hatten meistens zuerst feste Konsistenz und schmolzen dann allmählich ein. Der Unterschenkelherd erstreckte sich bis in die Tibia hinein ähnlich wie in dem Greifswalder Fall. Außer der chirurgischen Therapie bekam die Patientin noch innerlich hohe Dosen von Jodkali. Der Gesamtkrankheitsverlauf betrug ca. 1 Jahr, dann wurde die Patientin geheilt, aber in sehr herabgekommenem Zustande entlassen. Etwa ein Jahr später hatte sie sich vollständig erholt und alles war geheilt geblieben mit glatten Narben, welche an der Tibia und dem Kreuzbein adhärent waren. Aus geschlossenen Herden gewannen die Autoren in Reinkulturen eine Hefe, welche in ihrem kulturellen und mikroskopischen Verhalten und in ihrer Tierpathogenität außerordentlich analog der Greifswalder Hefe sich zeigte, indem sie hauptsächlich für weiße Mäuse und Ratten pathogen war, während sie für andere Tiere keine nennenswerte Virulenz entfaltete. Anscheinend war sie für Mäuse und Ratten virulenter als die Greifswalder Hefe. Die Annahme der Autoren, daß beide Sproßpilze vielleicht identisch seien, ist vielleicht zutreffend, wie ich mich auf Grund eigener Untersuchungen überzeugen konnte. Histologisch verhielt

sich die Hautblastomykose des Menschen in diesem Falle fast vollkommen analog der von mir beschriebenen. Auch die Histologie der bei Tieren experimentell hervorgerufenen Veränderungen war analog. Die geschilderten drei Beobachtungen dürften als Fälle primärer Hautblastomykose zu führen sein, mit der Einschränkung, welche in bezug auf den ersten Fall, wie ich immerhin zugebe, zuzulassen ist.

Es finden sich nun in der Literatur eine ganze Anzahl von Beobachtungen, die möglicherweise hierher gehören. Besonders unter der großen Zahl einschlägiger amerikanischer Beobachtungen, auf die ich ja bei der Besprechung der GILCHRISTschen Krankheit zurückkomme, sind gewiß eine Anzahl von Fällen vorhanden von richtiger, primärer Hefeninfektion der Haut oder sekundärer Beteiligung des Hautorganes bei enterogener Hefeninfektion. Leider sind sie nicht genau genug bearbeitet, um eine sichere Deutung zuzulassen. Ob mehr lokalisierte Hautaffektionen, welche in der russischen Literatur von PETERSEN mitgeteilt sind, in die Rubrik der wirklichen Hefeninfektionen gehören, läßt sich auch nicht mit Bestimmtheit sagen*).

Außerdem finden wir besonders in der dermatologischen Literatur eine Anzahl von Fällen mitgeteilt, wo in oberflächlichen pustulösen und ulzerativen Prozessen Hefen nachgewiesen wurden, deren ätiologische Bedeutung indessen nicht völlig gesichert erscheint (Beobachtungen von MARZINOWSKY); teils handelt es sich um eigenartige infiltrative und ulzeröse Hautaffektionen, welche sonst nicht ohne weiteres klinisch rubrizierbar waren, dabei Hefen so enthielten, daß immerhin die Befunde als bemerkenswert aufgefaßt werden dürfen. Auf der anderen Seite werden wir natürlich in der ätiologischen Bewertung der hier in der Haut gefundenen Sproßpilze besonders bei nicht geschlossenen Herden vorsichtig sein, wenn wir die große Verbreitung der Hefepilze in der Natur in Erwägung ziehen. Aus der Reihe dieser Beobachtungen hebe ich folgende kurz hervor:

Fall von FABRY & KIRSCH. Bei einem 35-jährigen Mann entwickeln sich im Verlaufe von 7 Jahren am Rumpf, an den Extremitäten und im Gesicht teils akneähnliche Effloreszenzen, teils größere entzündliche kutane Infiltrate, welche schließlich teilweise ulzerierten und das Aussehen von Gummen und Skrofuloderma annahmen. Der Patient war außerordentlich marastisch; unter chirurgischer Therapie und Jodkali konnten zwar eine Anzahl von Herden geheilt werden, aber es entwickelten sich immer wieder neue analoger Natur. In Ausstrichpräparaten von Eiter und auch in Schnitten von dem Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe konnten Sproßpilze nachgewiesen werden, wie ich mich selbst überzeugen konnte; leider liegen keine Kulturergebnisse vor. Bei der Eigenartigkeit des ganzen Falles ist die Möglichkeit einer Hautblastomykose nicht von der Hand zu weisen, wenngleich eine sekundäre Hefenaffektion nicht ausgeschlossen ist. Erwähnt seien hier zwei Beobachtungen von SAMBERGER: Ulzerationen, Pusteln und Infiltratbildungen im Gesicht. Dauer der Affektion ein Jahr und sechs Jahre, züchtbare Hefe im exstirpierten Granulationsgewebe; ferner ein Fall von DUBREUILH: im Verlaufe von sechs Jahren bei 60 Jahre alter Frau, verruköse Affektion auf dem rechten Handrücken, durch Exzision geheilt. Im Granulationsgewebe mit Abszessen und Riesenzellen zahlreiche, Hefen analoge Gebilde (bei eigener Inspektion erschien es mir fraglich, ob GILCHRISTsche Dermatose vorlag, die parasitären Gebilde waren allerdings auffallend zahlreich). Keine Kulturen, Fall fraglich. Weitere hierher gehörige Beobachtungen (3 Fälle) wurden von FINGER und seinen Assistenten publiziert. In allen dreien handelt es sich um entzündliche, mit Infiltration, Pustelbildung im Innern der Nase, der Haut der Nase selbst und der benachbarten Gesichtshaut einhergehende Affektion von großer Chronizität und einer gewissen klinischen Aehnlichkeit mit Lupus oder chronischen Follikelprozessen, und dem zum

*) KARTULIS beschreibt eine Affektion, die in Aegypten bei der niederen Bevölkerung häufig sein soll, und die er auf Hefen zurückführt. Am Anus entstehen entzündliche Knoten, die aufbrechen und zu Ulzerationen führen. Es wird eine gallertige Flüssigkeit abgesondert, die Sproßpilze enthält. Sie lassen sich auf Kartoffeln züchten, zeigen aber keine sicheren pathogenen Eigenschaften. Die Prognose der Affektion ist schlecht, weil immer neue Knötchen entstehen, die zu Fisteln führen, so daß schließlich die ganze Region siebartig aussieht. Unter Marasmus erfolgt in 15—20 Jahren Tod. Therapeutisch kann durch Operationen Besserung, aber anscheinend nicht Heilung erzielt werden. Ob die gefundenen Hefen hier sicher ätiologisch sind, bedarf noch weiterer Untersuchung.

Teil nur histologischen, zum Teil nur kulturellen Nachweis von Sproßpilzen im oberen Epithellager und im tieferen, Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe. Da in allen diesen Fällen auch eine Perforation des Nasenseptums vorlag, so werden wir die Möglichkeit einer Sekundärinfektion syphilitischer Affektionen durch Sproßpilze immerhin in Erwägung ziehen, wenngleich die auf Jodkali eintretende Besserung nicht mit Sicherheit gegen die blastomykotische Natur der Affektion sprach. Auf mehrere von Petersen aus Petersburg gemachte Beobachtungen habe ich bereits oben kurz hingewiesen.

Eine mehr lokalisierte Form der Hautblastomykose veröffentlichen Vuillemin & Legrain. Es handelt sich um einen Abszeß der Wange bei einem 37 Jahre alten kräftigen Mann mit Malaria. An derselben Seite entwickelte sich nach der Inzision ein neuer Abszeß nach wenigen Tagen, nach weiteren vier Tagen an der linken Wange ein ähnlicher Abszeß, anscheinend dem Unterkiefer adhärent. Diese Herde wurden indiziert und eine Hefe daraus kultiviert, welche auf Kulturen einen roten Farbstoff entwickelte und sehr geringe Pathogenität für Kaninchen aufwies. Gesichert ist die ätiologische Bedeutung dieses Falles nicht.

Anhangsweise erwähne ich hier bei der Besprechung der Hautblastomykose Nagelerkrankungen, die anscheinend auf Sproßpilze zurückzuführen sind. Solche Fälle sind von Dübendorfer, Selenew u. a. mitgeteilt. An den Nägeln der Hand kommt es hierbei zu Infiltration, Indurationen, Rötung des Nagelbettes, Zerklüftung und Verdickung, Auffaserung der Nägel. Besonders der erste Fall von Dübendorfer, bei welchem mikroskopisch und kulturell eine tierpathogene Hefe nachgewiesen wurde, macht es wahrscheinlich, daß es blastomycetische Nagelerkrankungen gibt ähnlich denen bei Tripophytie.

Bei dem Greifswalder Fall habe ich bereits eine Augenaffektion zu beobachten gehabt in Form eines ziemlich flachen, im Sekret Hefen enthaltenden Cornealgeschwürs. Aehnliche Beobachtungen von ziemlich banalen und schnell heilenden Corneal- und Conjunctivalaffektionen, die möglicherweise auf Sproßpilze zurückzuführen sind, sind dann später noch mehrfach beschrieben. Bemerkenswert ist ein Fall von Lundsgard mit Hypopyon (vgl. auch die bei Tieren von Gasparini beschriebenen schweren Augenaffektionen durch Hefe, und die diesbezüglichen experimentellen Beobachtungen von mir, Stöwer u. a.).

Aus dieser summarischen Besprechung der Hautblastomykose, welche ich eingehender in meinen, im Literaturverzeichnis behandelten Arbeiten geschildert habe, geht immerhin hervor, daß es teils lokalisierte, teils disseminierte, für sich bestehende oder mit inneren Affektionen verknüpfte Hautaffektionen gibt, welche durch Hefepilze erzeugt werden, die möglicherweise auch zu anderen Hautaffektionen hinzutreten und das Krankheitsbild verändern. Es handelt sich teils um oberflächliche oder tiefere, zu Abszedierung und Ulzeration neigende, gelegentlich auch tumorartige Affektionen mit geringer entzündlicher Gewebsreaktion oder der Bildung eines Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebes. Ich glaube, daß, wenn zweifelhafte Hautaffektionen mit analogen klinischen Erscheinungen sorgfältig nach dieser Richtung hin untersucht werden, häufiger solche Fälle von Hautblastomykose zur Beobachtung gelangen dürften.

Die nächstwichtigste Gruppe sind die blastomykotischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, auf die ich jetzt eingehe.

2. Blastomykose des Zentralnervensystems.

Diese Krankheitsgruppe ist erst in den letzten Jahren hinzugetreten. Der erste diesbezügliche Fall wurde von Hansemann beschrieben.

Ein 18-jähriger Arbeiter, apathisch, mit doppelseitiger Abducenslähmung, Nystagmus, Pupillendifferenz, Stauungspapille, Pulsverlangsamung bis auf 46 bei gleichzeitiger Lungentuberkulose starb nach 19 Tagen unter Delirien, Coma, Incontinentia alvi et urinae. Es wurde eine tuberkulöse Meningitis diagnostiziert. Bei der Lumbalpunktion fanden sich in der Flüssigkeit Hefen,

die aber nicht als solche erkannt wurden. Bei der Sektion ergab sich nun: Die Hirnhäute und Hirnventrikel sind von einer trüben Flüssigkeit durchtränkt. Die Trübung ist wesentlich durch Hefen bedingt. An der Oberfläche des Gehirns in der Rindensubstanz, dieselbe nur wenig vorwölbend, ca. 60 kleine und größere teils solitäre, teils konfluierende, mit kolloidem Inhalt gefüllte Cysten. Auch im Innern der Gehirnsubstanz finden sich dieselben in ziemlicher Zahl, besonders im Corpus striatum. Das letztere und zum Teil auch der Thalamus opticus ist in eine myxomartige Masse verwandelt. Ueberall fanden sich die hefenähnlichen Mikroorganismen, welche leider nicht gezüchtet werden konnten. Histologisch erwiesen sich die kolloiden Massen fast rein aus Sproßpilzen zusammengesetzt, welche zum größten Teil frei, zum Teil in blasig aufgetriebenen Zellen lagen. In der Pia fand sich daneben noch eine Vermehrung der Lymphocyten und Leukocyten, aber im übrigen waren hier, ebenso wie im Gehirn selbst, keine nennenswerten Reaktionserscheinungen des benachbarten Gewebes zu konstatieren.

Einen anscheinend ähnlichen Fall, bei dem es gelang, die Sproßpilze zu züchten und eine, wenn auch anscheinend nicht sehr hochgradige Virulenz für Meerschweinchen nachzuweisen, hat Benda kurz beschrieben*). Ein dritter Fall wird von Türk beschrieben.

Es handelte sich hier um eine 43-jährige, sehr herabgekommene Patientin mit Lungen- und Drüsentuberkulose, welche plötzlich unter Kopfschmerzen erkrankt war und unter den Erscheinungen einer Meningitis, im übrigen ohne wesentliche Beteiligung der Hirnnerven und zuerst ohne nennenswerte Temperatursteigerung, die sich um 38° abends hielt und nur zuletzt über 40° stieg, zugrunde ging. Seit der Jugend litt sie an epileptischen Krämpfen. Die Gesamtkrankheitsdauer betrug ca. 6—7 Wochen. Bereits im Lumbalpunktat waren Sproßpilze mikroskopisch nachweisbar. Bei der Sektion fanden sich in der Tat Lungen- und Drüsentuberkulose und eine nicht sehr hochgradige Meningitis, bei welch letzterer von Tuberkulose nichts nachzuweisen war. Die weichen Hirnhäute waren von Hefen durchsetzt, dagegen fehlte hier eine Veränderung des Gehirns selbst; es fand sich eine Erkrankung der Mund- und Rachenhöhle und des Oesophagus, welche anscheinend durch dieselben Hefen bedingt war. Eine Soorinfektion wird, da gar keine Fadenbildung zu beobachten war, abgelehnt. Die Hefen ließen sich züchten auf Bierwürzenährböden; ob die Hefe für Tiere pathogen war, wird nicht mitgeteilt. Auch dieser Fall ist mit großer Wahrscheinlichkeit in dies Gebiet einzureihen, wobei möglicherweise die Einschleppung von den Schleimhäuten aus erfolgt ist. Immerhin stellt er keine ganz reine Beobachtung dar; und der Autor selbst zieht mit Recht in Erwägung, inwieweit die Hefeneinschleppung hier eventuell sekundär bedingt ist durch die sonst bestehenden Affektionen. Immerhin dürften diese Erkrankungen des menschlichen Nervensystems Interesse beanspruchen, insofern, als sie eine gewisse Analogie darstellen zu der später bei den experimentellen Fragen zu erwähnenden Bevorzugung des Nervensystems von Kaninchen seitens der Kleinschen Hefe und gelegentlicher Ansiedelung auch anderer Hefen im Zentralnervensystem (Busse).

3. Blastomykose der übrigen inneren Organe.

Ein Bindeglied zwischen der Hautblastomykose und der Intestinalblastomykose stellt vielleicht ein Fall von Harter dar.

Ein 24 Jahre alter Soldat erkrankte in Cochinchina unter Erscheinungen von Dysenterie und Leberabszeß, epileptischen Krämpfen, starken Kopfschmerzen, Albuminurie und Erscheinungen einer Lungenspitzenaffektion mit rötlichem Sputum; in der Bauchhaut und im Gesicht entwickelten sich schmerzlose Knoten. Fieber war nicht vorhanden. Die Affektion, an der der Patient dann unter Kachexie zugrunde ging, dauerte etwa ein Jahr. Bei der Sektion fanden sich alte und frische Prozesse in der Leber, Ulzerationen im Duodenum, Abszesse in den Lungen, starke Vergrößerung der Milz, Vergrößerung verschiedener Lymphdrüsengruppen, meningitische Herde und Abszeß in der weißen Hirnsubstanz. Aus

*) Leider ist es mir nicht gelungen, diese Mitteilung in der Literatur aufzufinden, auch Herr Prof. Benda selbst konnte mir darüber keine sichere Auskunft mehr geben.

einem Hautherd wurde schon zu Lebzeiten eine Hefe gezüchtet, die sich auch in anderen Herden, besonders der Lunge, nach dem Tode fand. Diese Hefe war für Mäuse und Kaninchen pathogen, bei denen sie multiple Abszesse hervorrief. Nach dem ganzen Verlaufe erscheint es wahrscheinlich, daß hier primär eine Intestinal-, vielleicht Lungenblastomykose vorlag, an der die Haut erst sekundäı beteiligt wurde.

Gleich in der ersten Zeit der Forschung wurde ein wahrscheinlicher Fall von Abdominalblastomykose von Corselli & Frisco mitgeteilt.

In die Universitätsklinik von Palermo wurde ein Patient mit der Diagnose Sarkom der Mesenterialdrüsen und Ascites chylosus aufgenommen. Bei der Sektion fanden sich Geschwüre im Netz und Dünndarm, Vergrößerung der Mesenterialdrüsen, milchige Flüssigkeit in der Bauch- und Brusthöhle. In der Flüssigkeit und den Schnitten der Lymphdrüsen fanden sich Sproßpilze, die auf den gewöhnlichen Nährböden leicht zu züchten waren und sich für Tiere pathogen erwiesen. Die Tiere starben nach 20—30 Tagen mit starken Schwellungen bronchialer und mesenterialer Lymphdrüsen, die mit Hefen vollgepfropft waren. Solche Hefenlokalisationen fanden sich auch in den inneren Organen, speziell in den Lungen. Ich habe, wie ich später ausführen werde, ein ähnliches Krankheitsbild mit Sproßpilzen erzeugt. Diese von den Autoren als Sarkom gedeutete Affektion dürfte wohl den ersten Fall der von mir gleich zu Beginn der Forschung so benannten Abdominalblastomykose darstellen.

Inwieweit die später von Roncali bei Affektionen von der Struktur des Adenocarcinom des Ovariums und analogen Affektionen gefundenen Sproßpilze hier ätiologisch in Betracht kommen, resp. ob hier Affektionen aus dem Gebiet der abdominellen Blastomykose vorliegen, erscheint zweifelhaft. Wir müssen auch hier wiederum mit der Einschleppung von zum Teil pathogenen Sproßpilzen vom Darm aus in carcinomatöses Gewebe rechnen. Auf die von Leopold später in Ovarialaffektionen kulturell nachgewiesenen Hefen komme ich noch zu sprechen.

Dagegen gehört vielleicht in das Gebiet der Abdominalblastomykose eine neue Beobachtung von Blanchard, Schwartz und Binot.

Ein 30-jähriger Mann erkrankte unter den Zeichen einer Appendicitis vor 18 Jahren, welche heilte. 1901 entwickelte sich ohne Temperatursteigerung allmählich mit nur geringen Beschwerden ein fluktuierender Tumor in der rechten Abdominalgegend unter Kachexie des Patienten. Diagnose: Tuberkulöse Peritonitis. Bei der Laparotomie fand sich im Peritoneum eine zusammenhängende gelatinöse Masse, welche nur durch eine kleine Oeffnung mit der allgemeinen Peritonealhöhle zusammenhing und in der Peritonealhöhle mehrere ähnliche Herde. Coecum und Appendix flottieren in dieser Substanz. Letztere chronisch entzündet. Die Wunde wurde drainiert und heilte allmählich ohne Eiterung. Der Patient blieb geheilt. Die eigenartige Tumormasse bestand aus einer amorphen, eiweißähnlichen Grundsubstanz, Oelkugeln, Kristallen, nicht färbbaren Fäden, die aber nicht Mycelien glichen, ganz vereinzelten nicht kultivierbaren Bakterien und zahlreichen Sproßpilzen. Dieselben wuchsen auf den gewöhnlichen Nährböden und waren pathogen hauptsächlich für Kaninchen, Ratten und Mäuse, wo sie gewöhnliche Sproßpilzlokalisationen hervorriefen.

Der sichere Beweis der ätiologischen Bedeutung des Sproßpilzes in diesem Falle ist zwar nicht erbracht, aber bei der Eigenartigkeit des Prozesses ist es möglich, daß hier eine Blastomykose vorlag.

Unter den Fällen von amerikanischer Oidiomykose finden sich wahrscheinlich auch — wie schon früher bemerkt — Fälle von eigentlicher Saccharomykose, sowohl der Haut als auch der inneren Organe, besonders auch anscheinend primäre Lungenerkrankungen, sie sind aber ätiologisch nicht ganz sicher zu deuten.

Anhangsweise sei noch mit wenigen Worten auf die Knochenerkrankungen blastomycetischer Natur hingewiesen; dieselbe spielen bei der später zu schildernden amerikanischen Oidiomykose auch eine gewisse Rolle. Cavaren hat in einer kleinen Monographie alles Diesbezügliche zusammengestellt. Bei der Saccharomycosis humana wurde sie in Form kortikaler und subperiostaler Granu-

lationsherde, im Greifswalder Fall und bei Fall Laederich-Duval in der Tibia und den Vorderarmknochen beobachtet. Cavaren führt auch primäre Wirbelsäulenerkrankungen ähnlicher Art an, veröffentlicht von Brewer & Wood in Amerika. Ob auch hier eine Hefeerkrankung anzunehmen ist, erscheint nicht als absolut sicher erwiesen.

II. Oidiomykose
(Gruppe Oidium albicans).

In der Einleitung habe ich bereits auf die pathogene Bedeutung des Soorpilzes hingewiesen. Derselbe ist in der Hauptsache ein Oberflächenparasit im Epithel der Schleimhäute und der benachbarten Haut. Ganz besonders Beobachtungen bei Kindern, Säuglingen, weisen darauf hin, daß irgendeine allgemeine konstitutionelle Veränderung des Organismus den Boden für die Ansiedelung des Pilzes bildet. Denn die lokale Therapie nützt meist wenig oder gar nichts. Bei Erwachsenen sind kachektische Zustände und Diabetes hier als prädisponierende Momente anzuführen.

Oben habe ich dann bereits erwähnt, daß Durchwaschungen ösophagealer Geschwüre, entzündliche Prozesse im Gehirn und anderen inneren Organen mit Soor beobachtet sind und auch diesbezügliche experimentelle Untersuchungen vorliegen. Da aber das Oidium albicans auch an einer anderen Stelle dieses Buches ausführlich behandelt wird, begnüge ich mich mit diesem kurzen Hinweise.

Bezüglich weiterer Infektionen des Menschen mit Oidienarten aus dieser Gruppe wissen wir wenig Sicheres. Ich führe im folgenden drei Beobachtungen von Hauterkrankungen an, bei denen die nachgewiesenen Pilze noch am ehesten zu dieser Familie zu rechnen sind. Ganz gesichert sind diese Beobachtungen nicht. Vielleicht gehören manche Formen tierischer Hautblastomykose, die später geschildert werden, in dieses Gebiet.

Fall Sakurane.

Aus der Neisserschen Klinik veröffentlicht Sakurane folgende Beobachtung als Oidiomykose der Haut.

Ein 9-jähriges Bauernmädchen aus der Provinz Osaka kommt wegen einer Geschwulst am unteren linken Augenwinkel in die dortige chirurgische Klinik. Die Affektion hatte sich in einem Jahr entwickelt, zuerst als kleines Knötchen, aus welchem allmählich ein fluktuierender, einem kalten Abszeß ähnlicher Tumor auf dem Nasenrücken entstand. Vom linken inneren Augenwinkel zieht sich nach unten entlang dem linken Nasenwinkel ein perlschnurartig gestalteter, blaßroter, harter, mit einer schwärzlichen Kruste bedeckter Tumor. Eine etwa 1 cm im Durchmesser betragende Geschwulst ähnlicher Art am linken Jochbein. Um diese herum vier hanfkorngroße, blaßrote, an der Oberfläche mit einer Kruste bedeckte harte Knötchen, nach deren Entfernung sich eine höckrige Granulationsfläche präsentiert. Der erst erwähnte Abszeß sitzt tiefer, sonst alle anderen oberflächlich in der Haut. Aus den verschiedenen Herden entleert sich nach Durchbruch weißer, breiiger und krümliger, zum Teil schleimiger und fadenziehender Eiter, in dem ebenso wie in dem Granulationsgewebe massenhaft Sproßpilze nachweisbar waren, die auf den gewöhnlichen Nährböden mit Bildung eines Luftmycels wachsen, in dem Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe in großer Menge zwischen den Zellen und innerhalb von Riesenzellen sich finden, dort zum Teil eine Kapsel um sich bilden und mikroskopisch in der Tat Oidien ähneln. Die Herde wurden exstirpiert, es entwickelte sich aber wieder ein Rezidiv. Die Tierexperimente sind nicht sehr überzeugend ausgefallen, immerhin erscheint es wahrscheinlich, daß hier eine Oidiomykose der Haut vorlag, welche deswegen noch besonders bemerkenswert ist, daß sie in Japan zur Beobachtung gelangte, wo bei Tieren endemische Hautblastomykose vorkommt.

Neuerdings beschreiben BALZER, BOURNIER & GOUGEROT*) einen Fall von subkutanen, zum Teil durchgebrochenen chronischen Abszessen der Unterschenkel, wo sie ebenfalls einen oidienähnlichen Sproßpilz nachweisen konnten.

Einen dritten Fall, der möglicherweise in dieses Gebiet gehört, beschrieben BEUERMANN, GOUGEROT & VAUCHER. Es handelte sich in diesem Falle um Knoten und Abszesse, welche sich allmählich hintereinander an verschiedenen Stellen ohne Allgemeinerscheinungen, ohne Lymphdrüsenschwellung, anscheinend ohne besondere Beschwerden, hauptsächlich an den unteren und oberen Extremitäten — 13 an Zahl — entwickelten. Zum größten Teil handelte es sich anscheinend um Affektionen, die ähnlich einem kalten Abszeß oder einem Gummi waren, teils durchgebrochen waren und ulzerierten; daneben fand sich auch eine anscheinend hinzugehörige Akneeffloreszenz ähnlich der von mir beschriebenen Hautblastomykose. In den nicht ulzerierten Herden fanden die Autoren einen oidienähnlichen, bei bestimmten Kulturbedingungen Mycel bildenden Pilz, welcher Gärung erzeugt. Die Autoren nennen ihn Oidium cutaneum. Unter intensiver Jodbehandlung heilte die Affektion. Klinisch vergleichen sie den Fall mit der neuerdings von BEURMANN & GOUGEROT beschriebenen Sporotrichose. Für weiße Ratten erwies sich der Pilz ziemlich pathogen, indem er teils Septikämien, teils Gewebslokalisationen hervorrief **).

Oidiomycosis americana (Gilchristsche Krankheit).

Bereits in einigen der vorher erwähnten Fälle, so bei den Beobachtungen aus der FINGERschen Klinik, von DUBREUILH, war es zweifelhaft, ob sie wirklich als Hefeinfektion zu deuten sind oder möglicherweise bereits in die Gruppe der GILCHRISTschen Affektionen gehören. Diese Affektion, welche nach manchen Richtungen der Hauttuberkulose, besonders dem Lupus verucosus ähnlich sieht, ist von UNNA in ihrer ganzen Existenz angezweifelt worden, nach einer von ihm und KRAUSE gemachten Beobachtung. Die Autoren glauben, daß die von den amerikanischen Autoren in dem pathologischen Gewebe nachgewiesenen Organismen anders zu deuten sind. Ich habe bereits in meiner Darstellung der Hautblastomykose in MRACZEKS Handbuch der Hautkrankheiten diese Anschauung zurückgewiesen; aller Wahrscheinlichkeit nach handelte es sich bei dem UNNAschen Fall nicht um eine Hautblastomykose. Ich hatte selbst reichlich Gelegenheit Präparate der amerikanischen Hautblastomykose zu untersuchen, und es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß es sich um parasitäre Gebilde aus der Gruppe der Sproßpilze handelt, die wenigstens in einem Teil der Fälle den aus diesen gezüchteten Sproßpilzen entsprechen. Die ersten Beobachtungen sind von GILCHRIST in Baltimore gemacht worden. In seiner ersten Arbeit berichtet er über drei einschlägige Fälle, welche zum Teil zusammen mit RIXFORD beobachtet sind; in dem letzten Fall spricht er auf Grund der histologischen Untersuchung den Gedanken aus, daß die nachgewiesenen Mikroorganismen Hefepilze seien, ohne allerdings den Beweis hierfür zu erbringen. Erst in einem vierten Falle, welcher zeitlich nach der Greifswalder Beobachtung liegt, während der dritte etwa gleichzeitig und unabhängig von dieser beobachtet wurde, gelang es GILCHRIST die Parasiten zu züchten und mit einer Reinkultur bei Hunden bei intravenöser Impfung Abszesse zu erzeugen, in denen wiederum die Parasiten nachweisbar waren. Das was wir über die Natur und mutmaßliche Stellung der Parasiten wissen, habe ich in dem biologischen Abschnitt auseinandergesetzt. In der überwiegenden Zahl der Beobachtungen handelt es sich sicher nicht um eigentliche Hefen, sondern um mycelbildende Sproßpilze, welche im Gewebe hefenähnlich wachsen und von den amerikanischen Forschern mit dem Namen Oidiomyceten belegt wurden. Da sie aber — wie früher erwähnt — immerhin von den gewöhnlich als Oidien bezeichneten Pilzen wie dem Oidium albicans etc. zu trennen sind, so dürfte es am zweckmäßigsten sein, die einschlägigen Affektionen, unter denen die Hautkrankheiten nach den bisherigen Beobachtungen die wesentlichste, wenn auch nicht ausschließliche und nicht

*) Verhandlungen der Société française de Dermatologie et Syphilographie. Sitzung vom 3. November 1910.

**) Die Autoren erwähnen in ihrer Abhandlung über den Gegenstand noch zwei weitere Beobachtungen von Oidiomycosis der Haut, eine von BABES: Dermatomycosis discoidea exulcerans und eine Beobachtung von BLANCHARD, hervorgerufen durch einen Oidium subtile cutis genannten Parasiten. Diese Arbeiten waren mir im Original nicht zugänglich.

immer primäre Rolle spielen, als amerikanische Form der Hautblastomykose oder noch besser als GILCHRISTsche Krankheit zu bezeichnen *).

Nach dem klinischen Verlauf werden wir auch die GILCHRISTsche Krankheit in zwei Hauptgruppen teilen:

1) Dermatitis blastomycetica (GILCHRIST),

2) Intestinalblastomykose vom GILCHRISTschen Typus. (Gerade hier dürften saccharomykotische Infektionen mit untergelaufen sein.)

Im biologischen Teil habe ich darauf hingewiesen, daß wahrscheinlich die hier gefundenen Parasiten drei verschiedene Arten darstellen. Es läßt sich aber nicht nachweisen, daß dieselben verschiedenen klinischen Bildern entsprechen. Was die ätiologische Bedeutung der gefundenen Mikroorganismen betrifft, so ist durch die Häufigkeit der Befunde zusammen mit der ziemlichen Gleichartigkeit der dabei auftretenden klinischen Bilder und der histologischen Veränderungen schon ein wichtiges Fundament gegeben. Dazu kommt, daß in einem großen Teil der geschlossenen Herde andere Organismen fehlen. In manchen Fällen erscheint es aber nicht ausgeschlossen, daß Kombinationen mit Lues und Tuberkulose vorlagen, resp. ist bei manchen Fällen die Möglichkeit nicht von der



Fig. 7. Oidiomycosis americana am Vorderarm (mit Zotten bedeckte Infiltrationsfläche der Haut). Nach HYDE & MONTGOMERY.

Hand zu weisen, daß einfach syphilitische oder tuberkulöse Affektionen von ähnlichem Gepräge sekundär durch gelegentlich sogar nur saprophytische Sproßpilze infiziert worden sind. Dazu kommt, daß mit Gewebsmaterial sich bei Tieren (einmal bei einem Affen: Posadas, dann bei Hund und Meerschweinchen) granulierende und abszedierende Entzündungen erzeugen ließen, in denen wiederum die Parasiten in zweifelloser Vermehrung, gelegentlich sogar in großer Zahl nachweisbar waren. Nicht so überzeugend wirken die mit Reinkulturen ausgeführten Impfungen, die besonders bei Hunden und Meerschweinchen, nur selten bei Maus und Ratte ein positives Resultat ergeben bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Einverleibung. Es sind meistens große Mengen des Parasitenmaterials nötig, um Haftungen zu erzielen. Alles

*) Wahrscheinlich sind hier auch Fälle von Saccharomycosis berichtet.

zusammen genommen, ist an der Existenz der amerikanischen Oidiomykose nicht zu zweifeln, wenn auch nicht für jeden Fall der Beweis seiner ätiologischen Zugehörigkeit zu dieser Gruppe erbracht ist. Was nun zunächst die Hautaffektionen, welche, wie gesagt, den größten Teil der hierher gehörenden Krankheiten ausmachen, betrifft, so gebe ich hier im folgenden die Beschreibung entsprechend meiner Darstellung in Mraczeks Handbuch der Hautkrankheiten wieder, wie ich sie aus der Literatur, besonders aus den grundlegenden Arbeiten von Gilchrist & Rixford, Ricketts, Hyde, Montgomery und zahlreichen anderen Autoren und auf Grund eigener Untersuchungen mir überlassenen Materials konstruiert habe:

„Die Hautkrankheit kann in verschiedenster Weise beginnen, als Fleck, als Papel, als Knötchen, als Knoten, als Blase, als Pustel, aber es entwickelt sich aus allen diesen primären Effloreszenzen schließlich eine Affektion, welche einen entzündlichen Charakter trägt, eine infiltrierte Basis aufweist, mit einem teils mehr lividen, teils hellroten, nicht sehr fest infiltrierten Rand und einer Oberfläche, welche derjenigen bei Tuberculosis cutis verrucosa resp. Cowliflower-Carcinom ähnlich ist, aber soweit sich aus den Beschreibungen ersehen läßt und soweit ich aus einem Präparate, das Ricketts selbst mir zeigte, schließen kann, sich dadurch auszeichnet, daß die papiliformen Auswüchse gelegentlich ziemlich lang werden und eine meist weichere und sukkulentere Beschaffenheit haben als wir es bei der Tuberculosis cutis verrucosa zu sehen gewöhnt sind. Beim Beginn der Ausbildung dieser typischen Veränderungen sehen wir nach Abnahme der die Erosion resp. Ulzerationsflächen bedeckenden Krusten eine leicht granulierende, rote Fläche. Typisch sind gleichzeitig Abszeßbildungen, teils epidermoidal, teils in der Cutis, welche nach außen durchbrechen und meistens eine zähe, sanguinolente eiterähnliche Flüssigkeit absondern.

Des weiteren können richtige Ulzerationen entstehen, teils flach, teils von kraterförmiger Beschaffenheit; fast immer aber entwickelt sich an der Oberfläche, auch wenn keine tieferen Ulzerationen zustande kommen, Nässen und Borkenbildung. Die Affektion hat Neigung, serpiginös fortzuschreiten mit spontaner, zentraler Abheilung und Narbenbildung.

Aus den Abszessen und Ulzerationen entleert sich spontan und auf Druck teils Eiter, teils eine mehr eiterähnliche, fadenziehende Flüssigkeit. Die subjektiven Symptome scheinen, wenn nicht zufällig Entzündungserscheinungen hinzutreten, minimal zu sein. Die Entwickelung der Hautkrankheit ist eine außerordentlich chronische, und zwar kommt es gelegentlich in Monaten, meistens aber in Jahren erst zu einer nennenswerten Ausbreitung, ja, es können 20 Jahre bis zur völligen Entwickelung des Gesamtbildes vergehen. Trotz der Chronizität pflegen im Verlaufe der Affektion von Zeit zu Zeit akute Schübe und akute Lokalisationen zustande zu kommen. Solange das Leiden lokal bleibt, können zwar Fieber und sonstige subjektive Störungen eintreten, aber meistens entsteht keine nennenswerte Beeinflussung des Allgemeinbefindens. Das Bild ändert sich aber, wenn — wie es in der anscheinend größten Anzahl der Fälle sich zu ereignen pflegt — das Leiden auf andere Organe fortschreitet. Dieses geschieht teils auf metastatischem Wege, indem Infiltrationsherde in den Lungen, in der Leber, in den Nieren, im Periost, in der Milz, auf den serösen Häuten, in den Geschlechtsorganen, vielleicht auch im Zentralnervensystem sich entwickeln, teils indem die Affektion per continuitatem auf benachbarte Organe fortschreitet und in denselben zu schweren Zerstörungen führen kann, wie in einem Gilchristschen Falle auf das Auge, auf die darunter gelegene Fascie, auf das darunter gelegene Periost. Tritt eine solche Verallgemeinerung des Leidens ein, so bildet sich neben den von der Läsion der betreffenden Organe herrührenden Störungen eine Kachexie aus. Es treten unregelmäßige Fiebererscheinungen ein und der Kranke geht allmählich zugrunde*). Daß bei dem Leiden eine vollkommene Heilung eintreten kann, erscheint nach den bisherigen Beobachtungen sehr zweifelhaft. Dagegen unterliegt es nicht dem geringsten Zweifel, daß herdweise spontane Heilung beobachtet wird. Anscheinend ist es durch frühzeitige Exzision von Herden vielleicht gelegentlich möglich, die Krankheit zum Stillstand zu bringen, und auch Jodkali soll therapeutisch gut wirken, auch durch Röntgenbehandlung kann eine Rückbildung von Herden bewirkt werden. Ebenso einheitlich nun wie die klinischen Erscheinungen bei diesen doch immerhin recht zahlreichen Fällen, die sich zweifellos in bezug auf ihren äußeren

---

*) Gelegentlich dürfte wohl auch eine von den Hautherden ausgehende septische Infektion für den schweren Allgemeinzustand und die Metastasen in Betracht kommen.

Aspekt unter keine der bisher bekannten Erkrankungen der Haut einreihen lassen, ebenso einheitlich ist das histologische Bild. Es handelt sich um eine außerordentlich hochgradige Wucherung der tiefsten Lager der Epidermis, wobei aber die Epithelzapfen ihre regelmäßige Lagerung selbst bei hochgradigstem Wachstum behalten und niemals einen so irregulären Charakter annehmen, wie wir es beim Carcinom zu sehen gewöhnt sind. Die Epithelveränderung ist außerordentlich analog dem, was wir bei Lupus verrucosus resp. der Tuberculosis cutis verrucosa zu sehen gewöhnt sind, nur fehlt hier die starke Hyperkeratose. Der Papillarkörper und die Cutis zeigen hochgradige Veränderungen; auch das subkutane Gewebe, und bei weiterem Fortschreiten auch die darunter gelegene Muskulatur ist oft in ganz diffuser Weise kleinzellig filtriert und weist eine große Anzahl, meistens miliärer, selten ausgedehnter Einschmelzungsherde auf. Solcher miliarer Abszesse finden sich meistens eine ganze Anzahl mitten im Epithel.

Was nun die Parasiten anbetrifft, so ist hier gegenüber der zuerst geschilderten Saccharomykose hervorzuheben, daß, während wir bei jener auf den ersten Blick unzählige Hefen fast in jedem Schnitt und fast in allen Herden,

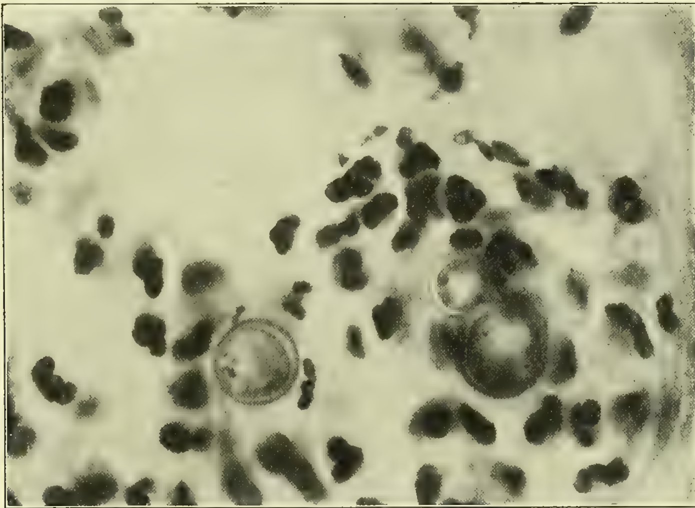


Fig. 8. Oidiomycosis americana, Sproßpilze im Granulationsgewebe. Nach Hyde & Montgomery.

wenn es sich nicht gerade um in Rückbildung begriffene handelt, finden können, wir bei dieser Oidiomykose zwar bei genauem Suchen fast immer die mikroparasitären Gebilde nachweisen, aber häufig in sehr spärlicher Zahl, gelegentlich allerdings auch in sehr großer Menge. Entweder innerhalb der Riesenzellen oder innerhalb der Abszesse außerhalb der Riesenzellen oder im tiefsten Infiltrationslager finden wir entweder einzelne oder paarweise, manchmal recht deutlich gesproßt erscheinende, fast immer kugelrunde Gebilde, welche allem Anscheine nach im Durchschnitt bedeutend größer sind als die eigentlichen bei der Saccharomycosis gefundenen Hefen, im übrigen auch die doppelt konturierte Membran haben, meistens eine akzidentelle Hülle wie bei Hefen. Im Innern pflegen sie auch hie und da ein kernartiges Gebilde aufzuweisen. Frei im Epithel scheinen sie nicht vorzukommen, sondern höchstens wiederum in den intraepithelialen Abszessen. Der Umstand nun, daß bei einer großen Anzahl der geschilderten Erkrankungen in vollkommen geschlossenen Herden auch der inneren Organe diese Parasiten sich haben nachweisen lassen, so daß es schon nach der histologischen Untersuchung ausgeschlossen erscheint, daß es sich hierbei etwa um in saprophytischer Weise in die Gewebe hineingelangte Mikroorganismen handeln könnte, läßt es meiner Meinung nach als sicher erscheinen, daß die Gebilde die Erreger der geschilderten Krankheit sind.

Anhangsweise sei erwähnt, daß auch einzelne Fälle in der Literatur sich finden, bei denen dieselben Mikroorganismen in gleicher Weise vorgefunden wurden mit etwas andersartigen, klinischen Erscheinungen, und zwar entweder in Form mehr gummöser, tumorartiger Affektionen (Fall de Amicis), teils in Form mehr oberflächlich infiltrativer, pustulöser und ulzeröser Affektionen (Shepheard).

Neben der großen Zahl von Hautblastomykosen dieser Gruppe, bei denen die Affektion entweder nur auf der Haut lokalisiert bleibt oder doch primär in dem Hautorgane auftritt, gibt es eine kleine Zahl von Beobachtungen, bei denen in den Krankheitsherden analoge Parasiten aufgefunden wurden, und das Leiden entweder nur oder primär in den inneren Organen auftrat, und die Haut eventuell sekundär in Form von Ulzerationen, Abszessen und Infiltrationen mit ähnlichen klinischen Krankheitserscheinungen, wie bei der primären Hautoidiomykose, beteiligt wird. Besonders häufig scheinen die Lungen der Ausgangspunkt der Affektionen zu sein, indem zuerst bronchitische Erscheinungen und später hämorrhagisches Sputum und infiltrative Prozesse der Lungen auftreten und dann sich die Prozesse in die inneren Organe, Milz, Nieren, Lymphdrüsen, die Geschlechtsorgane, Mesenterium, Knochen, Haut, meistens unter fieberhaften Erscheinungen allmählich ausbreiten. Die Prognose hierbei ist schlecht; gelegentlich dürften Kombinationen mit Tuberkulose vorliegen, aber es gibt anscheinend auch reine Fälle. Dahin dürften die Beobachtungen von Montgomery, Ophüls-Moffit, Ormsby & Miller, Christensen & Hektoen und einiger anderer Autoren zu rechnen sein, wobei auf den bereits oben zitierten Fall von Blastomykose der Wirbelsäule hingewiesen sei. Anhangsweise sei noch erwähnt, daß von amerikanischen Autoren einzelne Affektionen, welche sowohl klinisch wie parasitologisch hierher gehören, als Coccidieninfektionen gedeutet werden. Schon der Umstand, daß die Coccidien ganz analog den Oidiomyceten auf den gleichen Nährböden wachsen, macht es wahrscheinlich, daß auch hier dieselben Affektionen vorliegen (Beobachtungen von Posadas, Montgomery, Ryfkogel, Morrow u. a.).

Bemerkenswert nun ist die geographische Ausbreitung dieser ja noch nicht völlig erforschten Affektion. Wesentlich wird sie in Nordamerika und Kanada beobachtet, selten in Südamerika (Posadas, Splendore, Greco u. a.), in Brasilien und Argentinien, einige Beobachtungen stammen aus England (Sequeira, der erste Fall). Auch aus anderen tropischen und subtropischen Regionen wird über ähnliche Affektionen berichtet; allein die Berichte sind so wenig eingehend, daß ich dieselben lediglich in dem Literaturverzeichnis anführe. Nicht ganz gesichert sind vereinzelte Beobachtungen in Frankreich, Italien, Rußland, Oesterreich und Japan. Ueber den Entstehungsmodus und die Infektionsquelle ist nichts Sicheres bekannt; gelegentlich wird Getreide in ähnlicher Weise wie bei Aktinomykose als wahrscheinlicher Vermittler der Infektion erwähnt. Nennenswert ansteckend ist das Leiden nicht.

Blastomykose bei Säugetieren.

Bereits 1893 beschrieb Rivolta eine in Süditalien besonders bei Pferden, selten bei Rindern vorkommende Krankheit, welche als falscher Rotz bezeichnet wird, und bei der dieser Autor einen Parasiten fand, welchen er als Cryptococcus farciminosus bezeichnete und den er auch bereits vermutungsweise mit Sproßpilzen in Verbindung brachte. Weitere Untersuchungen klinischer und experimenteller Art, teilweise erfolgreiche Uebertragungsversuche auf Pferde, wurden von Rivolta und Micellone 1883, dann von Basso, Canalis, Galli-Valerio angestellt. Der letztere Autor berichtet auch in allerneuester Zeit über die Affektionen und neigt ebenso wie Canalis zu der Anschauung, daß nicht eine Sproßpilz-, sondern mehr eine Protozoenaffektion vorliege. Derselben Anschauung schließt sich Gasperini an, während Aruch & Fermi die Parasiten züchten konnten und sie als Sproßpilze bezeichnen, aber experimentell wenig erzielten. Markone dagegen erzielte allerdings mit großen Mengen von Kulturmaterial anscheinend lokale Haftung mit Abszeßbildung bei Pferden. In neuester Zeit hat Sanfelice, dem wir ja so viele wichtige Untersuchungen aus dem Gebiete der Sproßpilze verdanken, diese Affektion noch einmal eingehend klinisch geschildert und biologisch und experimentell genau bearbeitet. Am häufigsten ist

die Affektion an der Haut lokalisiert, und zwar besonders am Kopf, Hals, Widerrist und den Extremitäten. Es entwickeln sich kleinere und größere Knoten, welche besonders gern reihenförmig in den Lymphgefäßen sich anordnen, wodurch die Aehnlichkeit mit Rotz entsteht. Die Lymphdrüsen vergrößern sich und schmelzen ein, die Knoten können einfach mit Narbenbildung resorbiert werden oder sie abszedieren, brechen durch und es bilden sich Geschwüre. Das Leiden kann sich auf die Schleimhaut der Nase, der Bronchien ausbreiten, wo es zu ähnlichen Veränderungen kommt, eventuell mit Beteiligung der benachbarten Knorpel. Auch vom Skrotum kann die Entwicklung der Krankheit ausgehen und sich auf Hoden und Nebenhoden ausbreiten. Wahrscheinlich geht die Infektion von kleinen Verletzungen aus. Dauer der Krankheit: ca. 1—4 Monate; Heilung der Krankheit in ca. $^3/_4$ der Fälle. Rückfälle sind möglich. Histologisch liegt ein Granulationsgewebe vor, in dem die Mikroorganismen ganz wie Hefen aussehen und sich in großer Menge dort auch in den Hautherden und in den Lymphdrüsen vorfinden, teils freiliegend, teils innerhalb von Leukocyten. Züchtung gelang SANFELICE zwar auf gewöhnlichen Nährböden, aber nie in Reinkultur. Hier wuchsen die Pilze mit Sprossung und Mycelbildung, so daß sie wohl als Sproßpilze aufzufassen sind. Seine Impfversuche mit Kultur- und Tiermaterial ergaben keine verwertbaren Resultate. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der in Japan endemisch vorkommenden Tierkrankheit, über welche TOKISHIGE bereits 1893 berichtete und die er später noch genauer untersuchte. Der japanische Wurm tritt klinisch ganz ähnlich dem süditalienischen, besonders in der kälteren Jahreszeit auf, wahrscheinlich wird die Krankheit durch Futter und weniger wohl direkt übertragen. Die in dem Granulationsgewebe vorhandenen Sproßpilze finden sich sehr zahlreich, frei und innerhalb von Riesenzellen; sie lassen sich auf den gewöhnlichen Hefenährböden züchten und wachsen ähnlich den Oidien, weshalb sie der Autor in diese Gruppe stellt. Impfungen mit Reinkulturen ergaben keine verwertbaren, sicheren Resultate.

Die Krankheit kommt außer bei Pferden auch bei Rindvieh vor.

Von TARTAKOWSKY wird aus Rußland eine analoge Affektion des Rindviehes geschildert mit besonderer Beteiligung des Euters und Skrotums. Vielleicht in dieses Gebiet gehörende Affektionen des Auges und der Orbitalregionen berichtet GASPERINI, möglicherweise sind endemische Tierkrankheiten bei Pferden und Rindern in Algier, Schweden, Aegypten, Guadeloupe hierher zu rechnen. Das ganze Gebiet bedarf aber noch der eingehendsten Durchforschung. Gelegentlich sind auch sonst entzündliche Affektionen bei größeren und kleineren Tieren zur Beobachtung gelangt, in denen sich Sproßpilze fanden, ohne daß hier der sichere Beweis ihrer ätiologischen Bedeutung erbracht ist. Ich erwähne hier einen pathogenen Sproßpilz, den MAFFUCCI & SIRLEO im myxomatösen Gewebe einer Meerschweinchenlunge fanden, ferner pathogene Hefen, welche SANFELICE in sarkomähnlichen, aber wahrscheinlich entzündlichen Affektionen innerer Organe von Rindern nachwies *).

Parasitische Sproßpilze bei niederen Organismen.

Bereits in der Einleitung habe ich die Mitteilung von METSCHNIKOFF erwähnt, welcher bei Daphnien Sproßpilze nachwies, die er Monospora bicuspidata nannte, weil sie eigentümlich zugespitzte Sporen entwickeln. Die von den Tieren in den Darmtractus aufgenommenen Mikroorganismen zerfallen, die Sporen dringen in die Leibeshöhle ein, die dort nun wachsenden Hefen richten die Tiere zugrunde, welche etwa nach zwei Wochen sterben. In den Sproßpilzen finden sich wiederum Sporen. Einen ähnlichen Sproßpilzparasitismus bei der Schildlaus beschreibt LINDNER. Es ist dies die sogenannte Oleander-Schildlaus Aspidiotus Nerii. LINDNER, dem ich den Hinweis auf diese interessante Literatur verdanke, gibt an, daß diese Schildlaus stets von einer eigenartigen Hefe begleitet ist, die in ihr von Jugend auf parasitisch lebt; sie hat sich nicht kultivieren lassen. Wegen ihrer Form hat er ihr den Namen Saccharomyces apiculatus parasiticus gegeben. Die Infektion erfolgt schon im Ei, während dasselbe im Ovarium sich befindet. Wenn die Schildläuse absterben, so gehen auch die Sproßpilze zugrunde mit Ausnahme derjenigen, welche ein Ei infiziert haben. LINDNER gibt an, bei allen von ihm untersuchten Schildläusen diesen Parasiten

*) MÉGNIN beschreibt auf Grund histologischer Untersuchung in Papillomen an den Lippen von Lämmern Blastomyceten (?).

nachgewiesen zu haben. Diese Schildlaus kommt auf Oleander, Lorbeer, Myrthe, auf Birnbäumen, ferner auf einigen Palmen und auf Epheu vor. In einer späteren Mitteilung erwähnt übrigens Lindner, daß es nicht sicher ist, ob diese Schildlaus eventuell zur Gattung Lecanium gehört. Im Zusammenhang mit dieser Mitteilung nun erscheint bemerkenswert eine Arbeit von Hartig, welcher im Blut von Nonnenraupen einen hefeartigen Pilz in großen Mengen nachwies, welcher wahrscheinlich der Urheber einer zum Tode führenden Seuche der Nonnenraupen ist. Die Hefen stellen sich als zitronenförmige, ovale, meist beiderseitig zugespitzte Zellen dar, welche Aehnlichkeit mit dem Saccharomyces apiculatus haben, aber größer als der letztere sind. Auch diese Hefe ließ sich, wie Versuche von Lindner, Hansen, Will und Hartig ergaben, nicht züchten. Allem Anschein nach ist diese in den Nonnenraupen vorkommende Hefeart identisch mit der von Lindner in den Schildläusen nachgewiesenen, und es wäre nicht ausgeschlossen, daß auch die Infektion der Nonnenraupen mit den auf dem Epheu der Waldbäume schmarotzenden Schildläusen in irgendeiner Beziehung steht. Lindner weist auf die forstkulturelle Bedeutung dieses Befundes hin, welcher eventuell einen Weg weist zur Vernichtung der den Bäumen schädlichen Nonnenraupe. Erwähnt sei, daß in diesen Raupen sich auch noch eine Torula fand, die leicht gezüchtet werden konnte. Demgegenüber scheint die Hefeinfektion den Schildläusen nichts zu schaden. Welche Bedeutung sie hat, konnte Lindner nicht feststellen. Bei anderen Arten als Aspidiotus Nerii und lauri hat er sie nicht gefunden. Bemerkenswert ist der Modus der Infektion der Schildläuse. Die Hefe infiziert das Ei, wie oben erwähnt, und zwar in der Weise, daß nur der Stachel des Sproßpilzes in das Ei hineindringt und daß an der Spitze dieses Stachels Sprossung erfolgt. Die ursprüngliche Infektion der Schildlaus kommt nach Lindners Anschauung wahrscheinlich vom After aus zustande.

Erwähnt sei ein Befund von Schaudinn, welcher im Vormagen der Mücken Sproßpilze fand. Er glaubt, daß durch das Eindringen dieser Mikroorganimen in die Haut beim Stich der Mücken das Oedem zustande kommt.

Die interessantesten Beobachtungen aber auf diesem Gebiete stellt der Sproßpilzparasitismus bei Cocciden und Homopteren dar. Ueber die ersteren berichten — um nur einige zu erwähnen — die Untersuchungen von Sulc, Vejdovsky, Conte & Faucheron. Der erstere Autor entdeckte massenhaft Sproßpilze in der Leibeshöhle und Leibesflüssigkeit von Kermes quercus L. Anscheinend werden die Tiere durch diese Mikroorganismen gar nicht geschädigt, auch nicht in ihrer Fortpflanzung. Es handelt sich wohl um eine Symbiose, deren Bedeutung bis jetzt nicht festgestellt ist. Der sichere Nachweis der Saccharomycetennatur dieser Pilze ist nicht erfolgt; aber mehrere Autoritäten, denen Präparate vorlagen, sprachen sich für die Sproßpilznatur aus, speziell auch der Prager Zoologe Vejdovsky in einem Nachwort, welcher angibt, daß auch in anderen Geweben der Tiere, speziell in den Zellen des Fettkörpers, massenhaft Saccharomyceten sich finden. Er glaubt, daß den Sproßpilzen eine wichtige, aber noch nicht völlig erklärte Aufgabe bei der Entwickelung der Tiere zufällt.

Conte & Faucheron haben in den Weibchen von Lecanium hemisphericum Hefen in großen Mengen nachgewiesen, die sich kultivieren ließen. Sie bilden weder Sporen noch Mycelien, in älteren Kulturen bilden sich große Zellen mit dicker Membran, wie sie auch bei anderen Hefekulturen häufig beobachtet werden. Von den Weibchen wird der Sproßpilz auf die folgende Generation übertragen, eine Schädigung der Tiere findet nicht statt, so daß wir es wohl auch hier mit einer Symbiose zu tun haben.

1900 fand Escherich in der Mitteldarmwand von Anobium paviceum regelmäßig einen Sproßpilz. Einen den Sproßpilzen nahestehenden Pilz soll Bütschli (nach der Angabe von Kohl) bei Tylenchus pellucidus, einem freilebenden Nematoden gefunden haben. Des weiteren seien erwähnt die Befunde von Hefen bei der gemeinen Schabe, Periplaneta orientalis, von Petschenka & Mercier.

Die wichtigsten und geradezu fundamentalen Ergebnisse ergaben aber die Untersuchungen von Sulc über den Pseudovitellus der Homopteren aus dem Jahre 1910, über welche er zwei Mitteilungen in der Königl. böhmischen Gesellschaft der Wissenschaften machte, und auf welche ich wegen ihrer großen Bedeutung doch noch mit wenigen Worten eingehen muß. Der Pseudovitellus ist ein paariges oder auch unpaariges Organ oberhalb oder unterhalb des Darmkanals der Homopteren, welches sich aus Mark- und Rindenzellen zusammensetzt, mit den übrigen Organen des Körpers keinen deutlichen Zusammenhang aufweist und in bezug auf seine Bedeutung und Funktion bisher

völlig unklar blieb. Schon LEYDIG hatte 1854 eigenartige Körperchen in Tieren aus dieser Gattung nachgewiesen, die dann von späteren Forschern für Sporozoen gehalten wurden. Speziell handelte es sich hierbei um Sproßpilze im Lecanium, deren Hefennatur, wie oben bereits erwähnt, schon LINDNER erwiesen hatte.

SULC führt nun, allerdings auf rein morphologischem Wege, den Nachweis, daß der Pseudovitellus zum allergrößten Teil sich aus Sproßpilzen zusammensetzt, welche die Zellen in großen Mengen prall anfüllen. Züchtungen und weitere physiologische Erforschung dieser Mikroorganismen steht noch aus. Aber ein so hervorragender Hefenkenner wie LINDNER erkennt die Deutung der Befunde an. Es handelt sich hierbei nicht etwa um etwas Zufälliges, sondern um ein absolut regelmäßiges Hefenorgan, welches der Autor bei verschiedenen Familien dieser Gattung nachgewiesen hat, und allem Anschein nach liegen auch hier verschiedene Arten von Sproßpilzen vor. Außer dieser Zusammensetzung des Pseudovitellus im wesentlichen aus Hefen, finden sich bei manchen Formen freie Sproßpilze in der Hämolymphe und sonst im Körper. Wie die Sproßpilze aus dem Pseudovitellus oder Mycetom — wie SULC dieses Organ jetzt als Pilzreservoir nennt — in die Eier gelangen, konnte Verfasser bis jetzt nicht feststellen; aber zweifellos findet eine solche Infektion statt. SULC glaubt nun, daß die Sproßpilze ursprünglich als Darmparasiten bei den Insekten aufgetreten sind, wie sie sich jetzt ja noch finden, s. oben, daß sie dann die Darmwand perforiert haben, wofür ja jetzt auch noch Befunde vorliegen, vergleiche die Angaben METSCHNIKOFFS über Daphnien, und dann zuerst in der Hämolymphe und dann diffus im Körper vegetierten, bis allmählich eine richtige Symbiose entstand.

Auf weitere Einzelheiten des ungemein interessanten Gegenstandes kann ich hier natürlich nicht eingehen und verweise hier auf die im Literaturverzeichnis angeführten Arbeiten von SULC und LINDNER. In diesen Arbeiten finden sich auch Hinweise auf weitere Literatur über diesen Gegenstand. Trotzdem diese Fragen natürlich zunächst kein medizinisches Interesse haben, glaubte ich doch auf ihre Mitteilung hier nicht verzichten zu können, weil sich hier anscheinend ein Forschungsgebiet entwickelt, das zweifellos für unsere Kenntnisse von der Biologie der Sproßpilze wie auch für unsere Auffassung vom Wesen der Infektion, des Parasitismus und der Symbiose große Bedeutung gewinnen wird. Zum Schluß sei noch erwähnt, daß die Hefen und ihm nahestehende Mikroorganismen auch teils als Saprophyten, teils als Parasiten bei Pflanzen und Pflanzenprodukten eine gewisse Rolle spielen. So die von PEGLIAN 1897 in den Kernen verdorbener Haselnüsse entdeckte Nematospora Coryli PEGL.; ferner der von LINDNER beschriebene Erreger der Kreidekrankheit des Brotes Endomyces fibuliger n. sp., der allerdings ein Ascomycet ist, welcher gleichzeitig Gärungserreger, Sproßpilz und echter Hyphomycet ist.

Auf Pflanzen finden sich eine große Anzahl wilder Hefen, z. B. im Schleimfluß etc.

Experimentelle Untersuchungen und Beziehungen der Sproßpilze zu anderen Krankheiten.

Bereits in den vorhergehenden Abschnitten habe ich mitgeteilt, daß experimentelle Untersuchungen an Tieren mit Oidium albicans, ferner daß bereits vor 1894 teils mit Gemischen von Sproßpilzen, teils mit Reinkulturen (cf. die Untersuchungen von RAUM & NEUMAYER) zum Teil gelungene Experimental-Untersuchungen an Tieren ausgeführt wurden. Dazu kommen die mit den bei den einzelnen Affektionen nachgewiesenen Sproßpilzen ausgeführten Tierversuche, welche ja auf den vorhergehenden Seiten schon kurz geschildert sind und im übrigen bereits alles Wesentliche bezüglich der Wirkungsweise der Sproßpilze im Tierkörper ergeben. Die Literatur gerade über diesen Gegenstand ist so umfangreich, daß es mir hier unmöglich ist, auch nur auf einen größeren Teil dieser Untersuchungen einzugehen und ich muß auf die am Schluß angeführte Literatur und meine diesbezüglichen zusammenfassenden Arbeiten, ferner besonders auch auf die gerade diesen Punkt gut behandelnde Arbeit von STERNBERG verweisen. Es erübrigt sich auch, genauer auf alle diese Arbeiten einzugehen, weil die nach den ersten grundlegenden Untersuchungen ausgeführten und berichteten Tierexperimente meist nichts nennenswert Neues ergeben haben. Unter der Unzahl bekannter und nicht bekannter Sproßpilze findet sich eben immer wieder ein neuer, teils frei in der Natur auf leblosen Substraten, teils in tierischen oder pflanzlichen Geweben, welcher imstande ist im Tierkörper zu wachsen oder in gewissem Umfange pathogene Eigenschaften zu entfalten. Ich werde einige der wichtigsten Arbeiten hier hervorheben und am Schlusse ein kurzes Referat

meiner bereits vor Jahren publizierten, diesbezüglichen Untersuchungen geben, in denen ich teils die Untersuchungsergebnisse anderer bestätigen, teils einige neue Gesichtspunkte hineinbringen konnte, und die im wesentlichen alles enthalten, was die experimentelle Frage der Sproßpilze betrifft. Die eingehendsten experimentellen Versuche über die Wirkungsweise der Sproßpilze im Tierkörper verdanken wir, abgesehen von den ersten Untersuchungen Busses, Sanfelice, welcher im Jahre 1895 in einer großen Zahl von Arbeiten diesen Gegenstand behandelt. Derselbe hat aus gärenden Fruchtsäften einen von ihm sogenannten Saccharomyces neoformans, ferner aus den Lymphdrüsen eines anscheinend an primärem Lebercarcinom oder -sarkom zugrundegegangenen Rindes Saccharomyces lithogenes und aus eigenartigen Knötchen einer Schweinslunge, welche aus Riesenzellen enthaltendem Granulationsgewebe bestanden, einen Saccharomyces granulomatoses isoliert. Mit den von ihm gefundenen Sproßpilzen hat er Versuche an Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Schafen, Kaninchen, weißen Mäusen und Ratten ausgeführt. Es ergab sich, daß die einzelnen Parasiten besonders für diese oder jene Tierart pathogene Eigenschaften entfalteten, daß sie sich in den verschiedensten Organen, besonders Leber, Milz, Lungen, Nieren, Nebennieren, Mesenterium ansiedeln, teils einfache Hefenkolonien, teils einfache entzündliche Prozesse des Gewebes hervorriefen. Später hat er dann noch aus einem Tumor in der Vagina einer Hündin, welchen er als Sarkom deutete, einen Sproßpilz gezüchtet, welcher ebenfalls pathogene Eigenschaften ähnlicher Art hatte. Bemerkenswert ist, daß besonders beim Saccharomyces lithogenes sehr häufige Verkalkung der Sproßpilze im Tierkörper stattfindet, daß dies aber auch bei anderen seiner Sproßpilze zu konstatieren ist, speziell auch in den Nieren bei den zuletzt erwähnten Saccharomyces canis. Sanfelice glaubt, daß die von ihm gefundenen pathogenen Sproßpilze mit anderen in der Literatur beschriebenen identisch seien. Ich verweise wegen dieses Punktes auf meine früheren Ausführungen. Neben diesen Befunden neuer pathogener Sproßpilze, welche nach den Schilderungen des Autors in ihren histologischen Wirkungen sich nicht wesentlich von den von anderen gemachten Beobachtungen unterscheiden, sind besonders bemerkenswert die Beziehungen, welche der Autor den Sproßpilzen zur Genese des Carcinoms vindiziert. Gleich am Anfang der Hefenforschung tauchte der Gedanke auf, daß die pathogenen Sproßpilze vielleicht ätiologische Bedeutung für die Entstehung des Krebses hätten, und zwar war es die morphologische Beschaffenheit der Hefen, ihre Aehnlichkeit mit den schon früher als Carcinomparasiten, Zelleinschlüssen von Russell, Plimmer u. a. beschriebenen, teils intra-, teils extracellär gelegenen Gebilden, welche diesen Gedanken nahe legten; und in erster Linie diesem Umstande war das große Interesse zu verdanken, welches die Frage der pathogenen Hefen von Anfang an erregte. Sanfelice nun hat gleich in Beginn der Forschung bis in die allerneueste Zeit mit Ausdauer versucht, Anhaltspunkte für diese Theorie auf experimentellem Wege zu gewinnen. Besonders bemerkenswert sind seine Untersuchungen mit seinem Saccharomyces neoformans. Durch Impfung in die Mamma von Hündinnen, durch endotracheale Impfung erzeugte er neben entzündlichen Veränderungen Wucherungen des Epithels, von denen er annimmt, daß sie nicht nur entzündlicher Natur seien, sondern analog sind den Epithelwucherungen beim Carcinom. Er glaubt, daß die Sproßpilze Toxine erzeugen, welche die Zellen bestimmter, nicht aller Organsysteme, so speziell der Organe der Brusthöhle, nicht aber der Bauchhöhle, zu atypischen Wucherungen anregen und Metastasen der gewucherten Epithelien erzeugen. Wenn man nur den Saccharomyces neoformans injiziert bei Hunden und Katzen, so erfolgt Hefevermehrung im Gewebe ohne nennenswerte Gewebsreaktion. Verimpft man aber gleichzeitig die Stoffwechselprodukte des auf festen Nährböden gezüchteten Pilzes, so entsteht eine neoplastische Wucherung epithelialer Zellen, welche nach Leber, Lunge, in Lymphbahnen verschleppt werden und dort neue, besonders endotheliale Geschwüre erzeugen, die nicht entzündlicher Natur sein sollen. In einer anderen Reihe von Versuchen hat er sich bemüht, die sogenannten Russellschen oder Fuchsinkörperchen, welche ja den Hefen morphologisch ähnlich sind, aber doch Differenzen aufweisen, zu erzeugen. Er hat Hunden Proteine von pathogenen und nicht pathogenen Sproßpilzen eingespritzt und auf diese Weise die Tiere resistent gegen Hefeinfektionen gemacht. Wenn er nun Katzen und Hunde mit dem Serum dieser Tiere behandelte und dann mit den pathogenen Blastomyceten infizierte, so sollen neben Sproßpilzwucherungen Fuchsinkörperchen im Gewebe entstanden sein, weil sich im Organismus lytische, den Hefen schädliche Substanzen finden. Bei Kaninchen und Meerschweinchen gelang das nicht; so

erklärt er sich auch das Auftreten der Fuchsinkörperchen im Carcinom des Menschen durch lytische Substanzen: sind die Hefen nicht ganz zerstört, so gelingt es eben, wie bei den Versuchen von LEOPOLD, Sproßpilze aus den Geweben zu züchten. Was nun die Bedeutung dieser Arbeiten betrifft, so handelt es sich bei den Sproßpilzen SANFELICES, wie ich mich durch eigene Nachprüfungen überzeugen konnte, um pathogene Hefen mit analogen Wirkungen, wie sie bei anderen Sproßpilzen sich finden. Auch histologische Präparate konnte ich dank der Liebenswürdigkeit des Autors selbst prüfen und dort immerhin bemerkenswerte Epithelwucherungen feststellen, welche aber wohl nicht über den Rahmen entzündlicher Veränderungen hinausgingen. Bereits bei der Schilderung der Hautblastomykose des Menschen habe ich in meinen diesbezüglichen Arbeiten eingehend darauf hingewiesen, daß das Epithel der Haut sich in sehr hervorragender Weise an dem Entzündungsprozeß durch Wucherungen beteiligte. Bei meinen eigenen experimentellen Untersuchungen habe ich gelegentlich beim Meerschweinchen eine hochgradige Wucherung des Peritonealendothels beobachtet und abgebildet, die histologisch schwer von einem Carcinom zu unterscheiden war und wohl ähnlich ist dem, was SANFELICE bei seinen Versuchen in Lymphgefäßen beobachtete; aber nie konnte ich hierbei oder bei meinen anderen darauf hinzielenden Beobachtungen feststellen, daß die Epithelzellen hierbei die dem Carcinom ähnliche Malignität und Metastasierungsfähigkeit der Krebszelle hatten. Zu analogen Untersuchungsergebnissen kommen besonders auf Grund histologischer Untersuchungen PETERSEN & EXNER, STERNBERG, und dieselbe Deutung geben den Befunden SANFELICES BUSSE, MAFFUCCI, BONOME, BAUMGARTEN u. a. Was speziell die morphologische Aehnlichkeit mit den Fuchsinkörperchen betrifft, so hatte bereits BUSSE in seinen ersten Publikationen auf sichelförmige und andere Degenerationsformen pathogener Sproßpilze im Gewebe hingewiesen. Eingehende vergleichende morphologische Untersuchungen nach dieser Richtung habe ich selbst, GILCHRIST, PELAGATTI u. a. ausgeführt, die doch immerhin auch wesentliche Differenzen im mikroskopischen Befund aufweisen. Auf der anderen Seite ist es nach sonstigen Analogien in der Pathologie nicht ganz von der Hand zu weisen, daß selbst in geschlossenen, malignen Tumoren nichtpathogene und pathogene Hefen sich ansiedeln, ohne daß sie eine große Bedeutung für die Entstehung der Geschwülste haben. Ich verweise auf die sehr häufigen Befunde einer einfachen Spirochäte in geschlossenen Mäusetumoren. Auch kommt dazu, daß selbst in geschlossene Metastasen vom Ursprungsort des Krebses, z. B. vom Magen aus Sproßpilze mit verschleppt sein können. Vielleicht erklären sich auf diese Weise*) die interessanten Befunde von LEOPOLD, die derselbe in verschiedenen Carcinomen gemacht hat und bis in die neueste Zeit fortsetzte. Er hat aus der Tiefe nicht ulzerierter Carcinome der Mamma bei jungen Mädchen teils direkt, wie er sagt, aus frischem Vorpostengewebe verschiedener Carcinome, teils indem er exzidiertes Material im hängenden Tropfen anreichern ließ, im ganzen 35mal denselben Sproßpilz gezüchtet, welcher für Tiere pathogen ist; speziell konnte er mit diesen Sproßpilzen bei drei Ratten intraabdominale Tumoren erzeugen und aus diesen wiederum die Hefe darstellen. LEOPOLD hat mir freundlichst Kulturen zur Verfügung gestellt, die sich allerdings nach meinen Untersuchungen nicht als pathogen erwiesen. Das würde ja immerhin nichts besagen; bedenklicher erscheinen mir schon die Anreicherungsversuche, die doch schon einen großen Teil der positiven Befunde ergaben, da doch hierbei immerhin die Möglichkeit von Verunreinigungen, selbst bei zuverlässigster Arbeit, nicht ganz auszuschließen ist. Allerdings gibt LEOPOLD an, auch mikroskopisch die Hefen aufgefunden zu haben und verfügt über negative Kontrollversuche mit andren Geweben. Immerhin ist selbst, wenn wir diese Befunde anerkennen, nicht der Beweis der ätiologischen Bedeutung der gefundenen Sproßpilze erbracht. Den positiven Befunden von LEOPOLD stehen negative von PETERSEN & EXNER und mir selbst an geschlossenen, bösartigen Geschwülsten gegenüber.

Experimentelle Untersuchungen mit dem CURTISschen Sproßpilz sind von A. STECKSÉN ausgeführt worden. Die eingehenden und fleißigen Untersuchungen haben im wesentlichen eine Bestätigung früherer, experimenteller, auch meiner eigenen Beobachtungen gezeitigt, immerhin weist die Autorin auf die von mir auch schon betonte Fähigkeit der Sproßpilze, Epithelzellwucherungen hervorzurufen, hin und betont im Hinblick darauf die Bedeutung der LEOPOLDschen Untersuchungen. STERNBERG, in dessen ausführlicher Arbeit sich eingehende Nachprüfungen und eigene experimentelle Untersuchungen über patho-

*) Cf. die Arbeiten von BUSSE.

gene Sproßpilze finden, gelang es jedenfalls nicht, aus geschlossenen Carcinomen Sproßpilze zu züchten. Wlaeff vermochte mit Sproßpilzen, die er durch Tierpassagen virulenter gemacht hatte, bei intraperitonealer Impfung Bildungen zu erzeugen, welche auch nach der Anschauung Baumgartens epitheliomatöse carcinomähnliche Tumoren darstellten, in denen der letztere Autor aber keine Sproßpilze fand. Zum Schlusse dieser ganz kurzen Darstellung eines ziemlich ausgedehnten Forschungsgebietes will ich noch erwähnen, daß der auf diesem Gebiet unermüdliche Sanfelice auch, von der unerschütterlichen Idee ausgehend, daß die malignen Geschwülste zu den Blastomyceten in Beziehung stehen, Antitoxine gegen Blastomyceten, die er bei Tieren erzeugt hatte, zur Behandlung von Carcinomen benutzte, indem er dieselben in die Tumoren einspritzte. Hierbei sollen starke Reduktionen des Tumorgewebes durch Einschmelzung und Nekrotisierung erfolgen. Wir werden solche therapeutische Ergebnisse immerhin mit großer Vorsicht beurteilen, wo wir jetzt wissen, daß allein durch artfremdes Serum ähnliche Effekte erzielt werden können (vgl. die Untersuchungen von Bier, Uhlenhuth). Aus allen diesen Untersuchungen, welche nur einen kleinen, aber wie ich glaube wichtigsten Bruchteil der Arbeiten über die Beziehungen der Sproßpilze zu den malignen Geschwülsten darstellen, glaube ich doch nach dem jetzigen Stande, auch auf Grund eigener, reichlicher Untersuchungen sowohl histologischer wie experimenteller Natur, nach allen vorher zitierten Richtungen zurzeit keinen Anhaltspunkt dafür gewonnen zu haben, daß die Sproßpilze die Erreger der malignen Geschwülste sind.

Auf den vorhergehenden Seiten habe ich vielfach bereits darauf hingewiesen, welche histologischen Veränderungen im Experiment die pathogenen Sproßpilze erzeugen. Bei der Wichtigkeit, welche diese Frage gerade mit Bezug darauf hat, daß die Sproßpilze nicht nur gerade in Beziehung zu den malignen Tumoren, sondern auch zu anderen Krankheiten gesetzt worden sind, will ich hier in Kürze ein Résumé meiner eigenen diesbezüglichen Beobachtungen geben, die ich ausführlich in mehreren Arbeiten publiziert habe. Die Sproßpilze, mit denen ich dabei arbeitete, waren die Greifswalder Hefe, und zwar der Stamm, den ich selbst zuerst aus den Hautulzerationen erhielt, und der Stamm, den Busse aus der Tibia züchtete, ferner die Hefe von Curtis, die pathogene Hefe, welche ich aus Cervicalflur isolierte, die Sproßpilze Sanfelices, Maffuccis und neuerdings auch die Hefe von Laederich. Auch mit einer Anzahl wilder bekannter Hefen und mehreren oidienartigen Mikroorganismen französischer Autoren und mit amerikanischen Oidiomyceten hatte ich Gelegenheit zu arbeiten. Mit den zuletzt genannten Mikroorganismen habe ich keine einheitlichen und klar verwertbaren Resultate gehabt. Die mit den andern genannten Sproßpilzen angestellten Versuche zeigten keine wesentlichen Differenzen untereinander.

Im allgemeinen ist ihre Virulenz für den Tierkörper keine sehr große; man braucht doch meistens ziemlich viel Material, um eine Haftung zu erzielen, wobei man allerdings durch häufige Tierpassagen die Virulenz so steigern kann, daß man schließlich auch mit kleineren Dosen auskommt. Es entwickelt sich nun bei den Tieren entweder — und das ist hauptsächlich bei weißen Mäusen der Fall — in relativ kurzer Zeit, in 1—2 Wochen, eine Art von blastomykotischer Septikämie, indem die Hefen sich ziemlich stark im Blute vermehren, ohne daß nennenswerte Gewebsveränderungen entstehen, und die Tiere dann schnell durch Intoxikation oder durch mechanische Verlegung der Lungenkapillaren zugrunde gehen. Auch bei größeren Tieren kann man bei gelungenen Infektionen Hefen im Blute nachweisen, aber niemals so zahlreich. Haben die Hefen eine geringere Virulenz, so entstehen auch bei kleinen Tieren ebenso wie ausschließlich bei größeren, besonders bei Meerschweinchen und weißen Ratten, seltener schon bei Kaninchen und Hunden, sowohl bei subkutaner wie bei intraperitonealer und intravenöser Impfung am Ort der Haftung in etwa 1—3 Wochen, je nach der Virulenz und der Empfänglichkeit der Tiere, Hefenkolonien ohne oder mit geringer entzündlicher Reaktion der benachbarten Gewebe, Infektion der regionären Lymphdrüsen

mit starker Schwellung derselben, Verbreitung und Lokalisation*) der Sproßpilze in den inneren Organen, besonders der Lunge, Milz mit häufig starken Vergrößerung des Organes, in den Nieren, Nebennieren, im Peritoneum, Mesenterium (letzteres ist häufig in einen großen, starren Tumor verwandelt); auch auf den Schleimhäuten des Magendarmkanals finden sich Lokalisationen, seltener werden die Leber und die Geschlechtsorgane, Knochen und Gelenke befallen, häufig die Haut und nicht selten das Zentralnervensystem**), auch in den Augen und Ohren können gelegentlich Lokalisationen der Sproßpilze zustande kommen. Erwähnen möchte ich, daß ich durch corneale Impfung und Impfung in die vordere Augenkammer Wachstum der Sproßpilze mit fast reaktionsloser Durchwachsung der Cornea und Zerstörung des Bulbus erzeugen konnte; besonders mit der Hefe von CURTIS ließen sich glasige Infiltrate und Tumoren der Cornea erzeugen, die fast rein aus Hefen ohne Gewebsreaktion bestanden. Aehnliche Untersuchungen am Auge hat STOEWER später ausgeführt und interessante Beobachtungen über hämatogene Erkrankungen des Auges und des Ohres verdanken wir STOCK und SCHILLING: Bei Injektionen in die Ohrvene besonders ließen sich hier in der Conjunctiva, in der Nasenschleimhaut, in der Haut der Lider und im Innern des Auges, in der Schnecke, Hefenlokalisationen, Granulationsgewebe mit Riesenzellen und Epithelwucherungen nachweisen. Im übrigen erfolgt die Lokalisation der Hefen entweder in Form tuberkelähnlicher Knötchen oder gröberer, diffuser oder tumorähnlicher Durchwachsungen der Gewebe. Besonders ist hervorzuheben, daß bei Injektion der Hefe in die Testikel große Tumoren entstehen, welche fast rein aus Hefen und minimalem Entzündungsgewebe sich zusammensetzen und wenig oder gar nichts mehr von Hodengewebe enthalten. Diese Hefenfiltrate können durch die Haut durchwachsen, und es entstehen dann große Geschwüre. Makroskopisch unterscheiden sich anscheinend Tumoren, welche durch die eine oder andere Hefe hervorgerufen werden, etwas: so erscheinen die mit der CURTISschen Hefe hervorgerufenen Geschwülste mehr myxomatös, die durch die MAFFUCCIsche erzeugten mehr solide und fest. Histologisch handelt es sich entweder um reine oder fast reine Hefenkolonien oder es entwickelt sich, besonders bei langsamerem Verlauf der Infektion, Riesenzellen enthaltendes Granulationsgewebe und gar nicht so selten beträchtliche Wucherung des Epithels und Endothels der befallenen Organe. Die Hefen selbst zeigen verschiedene Größe, Sprossung, häufig sowohl im Gewebe wie im Blute die accidentellen Membranen und vielfach die früher geschilderten Degenerationserscheinungen. Der größte Teil der infizierten Tiere geht bei weiterer Ausbreitung der Infektion nach Wochen und Monaten zugrunde, nur selten tritt Ausheilung mit Narbenbildung ein. Eine Immunität konnte ich nicht feststellen. Diese Untersuchungsergebnisse decken sich im wesentlichsten mit den experimentell gewonnenen Resultaten von BUSSE, SANFELICE, MAFFUCCI und SIRLEO (Hefe aus der Lunge eines Meerschweinchens) und sind von späteren Untersuchern wie STERNBERG, STEINHAUS, LAEDERICH, DUVAL und vielen anderen in der Hauptsache bestätigt worden.



Fig. 9. Hoden vom Meerschweinchen: rechter Hoden und Nebenhoden durch Injektion von $^1/_3$ ccm Bouillonkultur pathogener Hefe vor 3 Wochen in die Hodensubstanz infiziert und in starke Tumoren verwandelt. Linker Hoden und Nebenhoden normal.

---

*) Bei Hühnern hat SANFELICE im Kamm Lokalisationen seines Sproßpilzes hervorgerufen.

**) Besonders interessant hierfür sind die schon erwähnten Untersuchungen EMIL COHNS mit der KLEINschen Hefe, welche besonders gern im Zentralnervensystem sich lokalisiert; übrigens erwähnt auch BUSSE bereits diese Lokalisation bei seinen Versuchstieren.

Außerdem habe ich versucht, die mir am wichtigsten erscheinende Frage der Hautblastomykose zu klären: Zunächst ob die Haut die Eingangspforte für diese Affektionen darstellen kann, wie ich es bereits für die erste Beobachtung behauptet habe, ferner über die experimentelle Erzeugung sekundärer Hautaffektionen nach intraperitonealer, subkutaner und intravenöser Einverleibung. Besonders mit der von mir aus Cervicalfluor isolierten Hefe, mit der Hefe von MAFFUCCI und der von CURTIS gelang es besonders bei Meerschweinchen, Hunden, durch Einreiben in die skarifizierte Haut durch kutane und subkutane Einverleibung Infiltrate, Ulzerationen mit und ohne starke entzündliche Gewebsreaktion mit Epithelwucherungen, Riesenzellen zu erzeugen. Die Affektionen heilten oder breiteten sich auf den Lymphbahnen, Lymphgefäßen, Lymphdrüsen und in die inneren Organe aus. Gelegentlich konnte ich bei Hunden in der Haut und den subkutanen Lymphdrüsen ein dem Pseudorotz sehr ähnliches Krankheitsbild erzeugen. Ferner konnte ich beim Meerschweinchen sekundäre Hautlokalisationen in Form von tumorähnlichen Infiltraten und epitheliomähnlichen Geschwüren, besonders an den Augenlidern durch Infektionen von innen heraus hervorrufen. In einem Falle gelang es bei einem Meerschweinchen durch intraperitoneale Impfung einen mit starker Mesenterial-Lymphdrüsenblastomykose einhergehenden Ascites chylosus analog etwa der beim Menschen von CORSELLI & FRISCO gemachten Beobachtung zu schaffen.

Ueber diese hier summarisch mitgeteilten Versuchsergebnisse habe ich in früheren Arbeiten berichtet. Aus der übergroßen Zahl der einschlägigen Mitteilungen hebe ich nun noch besonders eine Arbeit von LYDIA RABINOWITSCH hervor, welche bereits in der allerersten Zeit ca. 50 Hefearten unter den teilweise bekannten Sproßpilzen untersuchte und 7 Arten feststellte, die in der Hauptsache bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen sich als pathogen erwiesen und die Tiere wesentlich durch eine blastomykotische Septikämie zugrunde richteten, gelegentlich an der Impfstelle einen Abszeß hervorriefen. Es waren wilde Hefen, welche aus Sauerteig, aus Malzmaische, von Weintrauben, aus Brauereihefe isoliert waren, außerdem die Monilia candida und der Saccharomyces Delbrücki. Aehnliche Untersuchungen wurden dann später von zahlreichen Autoren mit Material anderer Fundstellen ausgeführt: ich erwähne hier die Untersuchungen von CASAGRANDI und NESCZADIMENKO, und besonders die eingehenden Untersuchungen von ERICH COHN mit der KLEINschen Hefe, welche aus Milch gewonnen war, dann die von mir dargestellte pathogene Hefe, die sich wohl als Nebenbefund in Cervicalfluor ergab, deren pathogene Eigenschaften ich kurz oben erwähnt und in früheren Arbeiten mitgeteilt habe. Es werden von Zeit zu Zeit immer wieder neue Hefen irgendwo aufgefunden, die sich für Tiere pathogen erweisen, ohne daß aber etwas wesentlich Neues aus diesen Beobachtungen resultiert. Dagegen dürfte gerade diese Erfahrung, daß für Tiere pathogene Sproßpilze sich so häufig in der Natur finden, uns vorsichtig machen in der Beurteilung von Sproßpilzen, welche sich in Krankheitsherden bei Tier und Mensch finden.

Besonders in den ersten Jahren der ganzen Forschung wurden und werden auch jetzt noch gelegentlich andere Krankheiten mit Hefen ätiologisch in Beziehung gebracht, so das Aknekeloid (SECCHI), Taubenpocken (SANFELICE), Variola, Molluscum contagiosum und anderes mehr. Es hat sich für die Richtigkeit dieser Anschauungen, wie ich auf Grund eigener Untersuchungen sagen kann, kein Anhaltspunkt ergeben.

Des weiteren hat man versucht, Sproßpilze therapeutisch zu verwerten, besonders ist die Furunkulose innerlich mit Hefe, und zwar sowohl mit frischer als auch mit Extraktionspräparaten behandelt worden. Auf Grund meiner eigenen Erfahrungen kann ich nur sagen, daß man bei allgemeiner Furunkulose gelegentlich den Eindruck eines gewissen Nutzens hat, besonders mit frischen Präparaten. Eine durchgreifende Behandlungsmethode stellt aber die Verabreichung von Hefen hierbei nicht dar.

Des ferneren hat TH. LANDAU Injektionen von Hefe für die Behandlung des chronischen Fluors der Frauen empfohlen. Nach den bisher gewonnenen Erfahrungen scheint diese Methode keinen besonderen therapeutischen Effekt zu haben.

Etwas mehr verspricht vielleicht der Gedankengang von DEUTSCHMANN, welcher das Serum von Tieren, denen Hefe eingespritzt wurde, therapeutisch besonders bei Infektionskrankheiten des Auges verwertete. In der Literatur finden sich einige günstige Mitteilungen auch bei anderen Infektionen, besonders septischer Art, indes neuerdings wird bestritten, daß das Serum besondere Eigenschaften habe und etwas nütze. Vorher habe ich bereits erwähnt, daß

Sanfelice das Serum von Tieren, welche er mit pathogenen Sproßpilzen vorbehandelt hatte, zur Behandlung maligner Geschwülste des Menschen benutzt hat.

Ob in diesen tastenden Versuchen ein wirklich wesentlicher Fortschritt noch verborgen liegt, läßt sich nach dem was wir bisher wissen, nicht mit Sicherheit sagen. Allein sie können immerhin anregen, der Biologie der pathogenen Sproßpilze im Tierkörper, von denen wir sicher als toxisch zu deutende Allgemeinerscheinungen bisher nicht kennen, nachzugehen. Es erscheint doch nicht ausgeschlossen, daß gerade bei diesen Mikroorganismen, welche in der Natur eine so außerordentlich große Rolle spielen, auch bei ihrem Wachstum im Tierkörper sich noch wichtige und interessante Phänomene ermitteln lassen.

Literatur.

1. Abba & Bertarelli, Sul così detto „Saccharomyces aureus lyssae". Giorn. della r. accad. di med. di Torino, 1903.
2. Aievoli, Eriberto, Ricerche sui blastomiceti nei neoplasmi. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896.
3. — Osservazioni preliminari sulla presenza di blastomiceti nei neoplasmi. Policlinico, Vol. 2b, Fasc. 9, 1895.
4. — Nuovo contribuzione allo studio dei blastomiceti nei neoplasmi. Riforma med., 1895, Nr. 276.
5. Albarran, Sur les tumeurs épithéliales contenant des psorospermies. C. r. de la soc. de biol., 1889.
6. Alessandris, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 9.
7. de Amicis, Tommaso, Granuloma innominato lupiforme nel volta e nel collo. Festschr. f. Kaposi, Ergänzungsband zum Arch. f. Derm. u. Syph., 1900, S. 1.
8. D'Anna, Enrico, Blastomiceti negli epiteliomi. Policlinico, Vol. 2, Fasc. 19, 1895.
9. Anthony, H. G., & Herzog, M., A case of blastomycetic dermatitis engrafted on syph. ulcus. Journ. of cut. and gen. urinary diseases, Jan. 1900.
10. Aruch, Giornale di Veterinaria militare, 1892.
11. Aruch & Fermi, Riforma medica, 1895, Nr. 104.
12. — — Ueber eine neue pathogene Hefenart und über die Natur des sogenannten Cryptococcus farciminosus Rivoltae. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 593, 1895.
13. Baldwin, L. Blake, Journ. of Amer. med. ass., Vol. 34, 292, 1900.
14. Barker, B. Th. B., On spore formation among the Saccharomycetes. Journ. of the feder. inst. f. brewing, Vol. 8, 26—72, 1902.
15. Baruchello, Sul farcino criptococchico (Saccaromicosi degli equini). Torino 1898.
16. Bassi, Contributione alla monografia del farcino cryptococchio. Medico veterinario, 1883.
17. Bassoe, Peter, Disseminated Blastomycosis report of a case involving the lungs, lumbar vertebrae and subcutaneous tissues with multiple abscess and fistulae and extensive amyloid degeneration. Journ. of infectious diseases, Vol. 3, 91—101, 1906.
18. Baumgartens Jahresberichte, 1895—1906.
19. Beurmann, Gougerot & Vaucher, Oidiomycose gommeuse, ulcéreuse, disséminée etc. Rev. de méd., T. 30, décembre 1910.
20. — — Les Exascoses etc. Separatabdruck aus Tribune médicale, 7 u. 14 août 1909.
21. — — Les Mycoses. Separatabdruck aus Nouveau traité de médicine et de thérapeutique, 1910.
22. Bernard, Cl., Archives gén. de méd., 1848.
23. — Leçons de physiologie expérimentale, T. 1, 239 u. 246, 1855.
24. Bernstein, Zur Frage der Pathogenität der Blastomyceten beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, Nr. 5 u. 6, S. 456, 1903,
25. Bertarelli & Calamida, A., Ueber die ätiologische Bedeutung der Blastomyceten in den Tonsillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 2, 1901. (Cf. hier auch einige andere nicht genaue Literaturangaben, die mir nicht zugänglich waren.)
26. Bethe, W., Ueber pathogene Hefen. Inaug.-Diss. Greifswald, 1899.
27. Bellei, G., & Nerandini, P. G., Contributo allo studio della morfologia e del potere patogeno dei blastomiceti. Bollet. d. sc. med., Bologna 1902.

28. Bellei, G., & Collina, M., Ueber das pathogene Vermögen von Blastomyceten. Zieglers Centralbl., **1905**.
29. Bergholm, Ueber Mikroorganismen des Vaginalsekrets Schwangerer. Arch. f. Gynäkol., Bd. 66, Nr. 3.
30. Binaghi, R., Sulla presenza dei blastomiceti negli epiteliomi e sulla loro importanza parasitaria. Policlinico, **1895**, Nr. 17.
31. — Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
31a. Blake, L., Journ. of Americ. med. ass., **1900**, Nr. 34, p. 292.
32. Blanchard, Schwartz & Binot, Ueber einen Fall einer intraperitonealen Blastomycosis. Bull. de l'acad. méd., **1903**, Nr. 12.
33. — — — Sur une blastomycose intrapéritonéale. Arch. de' parasit., T. 7, **1903**.
34. Bowen, John T., & Wolbach, S. B., A case of blastomycosis: the results of culture and inoculation experiments. Journ. of med. research., **1906**, Nr. 1.
35. Bonome, Atti del r. instituto Veneto di scienze, Vol. 9, **1898**.
36. Borrel, A., Les théories parasitaires du cancer. Ann. Pasteur, T. 15, **1901**.
37. Braithwaite, On the microorganism of cancer. Lancet **1895**.
38. Brandenberg, Angina oidica bei Erwachsenen. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1893**, S. 709.
39. Brandweiner, A., Zur Frage der Blastomykose der Haut und ihrer Beziehungen zur Folliculitis exulcerans serpiginosa nasi (Kaposi). Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 71, p. 49.
40. Brayton, A. W., The immediate diagnosis of blastomycetic dermatitis. Journ. of the Amer. med. assoc., **1902**, p. 313—315.
41. — Several cases of skin. diseases, observed in Indianapolis, Blastomycosis. Golden, Blastomycetic dermatitis, a study of the organismus involved. Indiana med. journ., April **1900**.
42. — Indiana medical journal, April **1900**.
43. Brazzola, S., Contributo allo studio dei saccharomyceti patogeni. Bull. scienze med. di Bologna, **1895**, Fasc. 2.
44. — D'un champignon parasite du cancer. C. r. de la soc. de Biol., **1898**.
45. Brocq, L., & Bern, Leon, Etude nouvelle des lésions intertrigineuses de la femme. Ann. de derm. et de syph., T. 10, 1, **1899**.
46. Brücke, Die Elementarorganismen. Sitzungsber. der Akad. der Wiss. Wien, Bd. 44, **1861**.
47. Bruni, U., Sulla presenza dei blastomyceti nell' intestina di bambini diarroici. Suppl. al Policlin., Vol. 5, Fasc. 5, **1898**.
48. Brewer, G. E., A case of blastomycosis. Proc. of the New York pathol. soc., 2. März **1907**.
49. Bujwid, O., Traubenzucker als die Ursache der Eiterung neben Staphylococcus aureus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
50. Buscalioni, Sul saccharomyces guttulans Rob. e sui parasiti del coniglio. Giorn. del r. accad. di med. di Torino, **1895**, Nr. 5.
51. Buschke, A., Sitzungsberichte des Greifswalder med. Vereins, 3. Juni 1894. Deutsch. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 3 (und in Busses Monographie). Ueber Hautblastomykose. Verh. VI. Deutsch. Dermatologenkongr. zu Straßburg. Wien, Wilh. Braumüller, **1898**. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 47, 261, **1899**. Verh. Berliner derm. Gesellsch., Juli **1901**. Dermat. Zeitschr., **1901**.
52. — Ueber Hefemykosen bei Menschen und Tieren. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge. Chirurgie Nr. 218, **1898**. Vortrag in der Berliner med. Gesellsch. am 20. Oktober 1897, Deutsch. med. Wochenschr., **1897**.
53. — Die Blastomykose (Referat). Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 68, 416; Bd. 69, 210.
54. — Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, herausgeg. von Leyden & Klemperer, Abt. Hautkrankheiten.
55. — Die Blastomykose. Bibliotheca medica, Abt. Dermatologie. Stuttgart, Nägele, **1902**.
56. — Hautblastomykose etc. Mraček, Handb. d. Hautkrankheiten.
57. Busse, O., Sitzungsberichte des Greifswalder med. Vereins, 3. Juni 1894. Deutsch. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 3. Ueber parasitäre Zelleinschlüsse. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**. Ueber Saccharomycosis hominis. Virch. Arch., Bd. 146, **1896**. Experimentelle Untersuchungen über Saccharomycosis. Virch. Arch., Bd. 144, **1896**.

58. Busse, Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin, Hirschwald, 1897.
59. — Ueber pathogene Hefen. Ref. in Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse, 1900. Wiesbaden, Bergmann.
60. — Die Sproßpilze. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle & Wassermann, Bd. 1, 1903.
61. Campanini, T., La resistenza dei blastomiceti agli agenti fisico-chimici. Policlinico, 1895, Nr. 11.
62. Canalis, Sopra una malattia degli equini confondibile col farcino causata da coccidi. Boll. della r. accad. med. di Genova, Anno IV.
63. Cao, Oidien und Oidiomycosis. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900.
64. Carnevali, A., Contributo allo studio della gruppa „oidii". Ann. d'igiene sperim., Vol. 12, Fasc. 3, 1902.
65. Casagrandi, O., Il saccharomyces ruber (Demme). Ebenda, Vol. 7, p. 453.
66. — Su alcune cause della non coltivibilità dei blastomiceti inoculati nell' organismo animale. Ebd., Vol. 8, Fasc. 3.
67. — Sulla diagnosi differenziale dei blastomiceti. Ebd.
68. — Der Saccharomyces ruber. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, Nr. 20.
69. — Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in dem Darmkanal gesunder und mit Diarrhöe behafteter Kinder. Ebd.
70. — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Ebd.
71. Sull' azione patogena dei blastomiceti. Ann. d' igene sperm., 1899, Nr. 2.
72. Casagrandi & Buscalioni, L., Il saccharomyces guttulatus. Ebd., Vol. 8, Fasc. 7.
73. Casagrandi, Sulla riproduzione sperimentale dei corpi inclusi nelle cellule epidermiche dei noduli di mollusco contagiosa. Rif. med., 1895, Nr. 265.
74. — Ueber die Morphologie der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 3, 1896. Rif. med., 1895, p. 163.
75. — Ueber die Differentialdiagnose der Blastomyceten. Ann. d'igiene sperim. di Roma, Vol. 8. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, p. 753, 1898.
76. — Ueber einige Ursachen der Nichtkultivierbarkeit der in den tierischen Organismus eingeimpften Blastomyceten. Ann. d'igiene sperim. di Roma, Vol. 8. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 755, 1898.
77. — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 759, 1898.
78. — Sui blastomiceti nell' intestino. Bull. della Soc. Sauzis, Vol. 20, 1, p. 205. 1900.
79. Casagrandi & Sartori, Sopra un nuova blastomicete patolog. (Saccharomyces infiltrans Casagrandi et Sartori, Sacch. pseudo-tubercularis Sartori). Riforma med., Vol. 19, Nr. 11, p. 281, 1903.
80. Casper, Statistik der Geschwülste bei Tieren. Kgl. tierärztl. Wochenschr., 1898, p. 36.
81. Chavrat, Recueil des mém. et observat. de la commission d'hygiène hippique, 1887.
82. Cadedda, Dell' azione degli agenti fisico-chimici su alcuni blastomiceti patogeni e nonpatogeni. Riforma med., 1895, Nr. 128.
83. Carini, A., Un caso de blastomycose com localizacao primitiva na mucosa da bocca. Rev. da soc. sc. de S. Paulo, 1908.
84. Caravon, Actinomycose osseuse indépendante. Amiens 1910.
85. — Ostéites et Ostéo-Arthrites mycosiques, Paris 1910.
86. Chernier, La lymphangite farcineuse. Echo des sociétés et associations de vétérinaires de France, 1881.
87. Chevalier, Sur un champignon parasite dans les affections cancereuses. C. r. de l'acad. des sc., 1899, p. 128.
88. Christensen, C., & Hektoen, L., Two cases of Generalized Blastomycosis. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 37, 247—252, 1906.
89. Clerc, A., & Sartory, A., Etude biologique d'une levure isolée en cours d,une angine chronique. C. r. de la soc. de Biol., 1908, p. 135.
90. Coates, W. E., A case of blastomycetic dermatitis, clinically and histologically an Epitheliom. Medicine, Februar 1900.
91. Cohn, E., Untersuchungen über eine neue tierpathogene Hefeart (Hefe von Klein). Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
92. — Weitere Untersuchungen über die Kleinsche tierpathogene Hefe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 9, 1903.
93. — Ein Beitrag zum Vergleiche der Kleinschen Hefe mit anderen pathogenen Sproßpilzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 3, 1904.

94. Cohn, E., Endgültige Entgegnung an Dr. Vilh. Jensen auf seine Frage: „Ist die Kleinsche Hefe eine besondere Art?“ Centralbl. f. Bakt., Bd. 38.
95. Coley, W. B., & Tracy, M., Report of a case of oidiomycosis. Journ. of med. research, Vol. 16, 2, **1907**.
96. Conte, A., & Faucheron, L., Présence de levures dans le corps de divers coccides. C. r. de l'acad. d. sc. de Paris, **1907**.
97. Colpe, Hefenzellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalkanal. Arch. f. Gynäkol., Bd. 47, **1894**.
98. Cooke, M. C., Introduction to the Study of Fungi. London **1895**.
99. Corselli & Frisco, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 368, **1895**.
100. Curtis, F., A propos des parasites du cancer. C. r. de la soc. de Biol., **1899**, p. 191.
101. — Contribution à l'étude de Saccharomycose humaine. Ann. Pasteur, **1896**. Presse médicale, Sept. 1895 et Soc. de Biol., 1895, 9. Nov.
102. Le Dantec, Présence d'une levure dans le spure, la signification au point de vue pathogénique. C. r. de la soc. de Biol., **1908**, p. 1066.
103. Dairenva, Recherches sur le champignon du muguet et son pouvoir pathogène. Nancy **1899**.
104. Davis, A case of Blastomycetic Dermatitis. Journ. of cut. diseases, **1906**, p. 90.
105. Delamotte, Société de médecine vétérinaire de Lyon, Séance 4. Nov. **1883**.
106. Delbanco, Pathogene Hefe in Kultur und Schnitten. Biologische Abteilung des ärztlichen Vereins in Hamburg, 24. Nov. 1903. Münch. med. Wochenschrift, Bd. 1, S. 179, **1904**. Monatsh. f. prakt. Derm., **1904**.
107. Demme, R., Ueber das Vorkommen eines roten Sproßpilzes in der Milch und im Käse und das Auftreten von Darmkatarrh bei Kindern frühesten Alters durch Genuß derartig infizierter Milch. Ref. in Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, 378, **1891**.
108. Deutschmann, R., Ueber das Wesen meines Serums. Klin.-therapeut. Wochenschr., **1908**, Nr. 9.
109. Dreuw, Ueber Hefeseifen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 27.
110. Dübendorffer, Emma, Ein Fall von Omphomycosis blastomyetica. Derm. Centralbl., **1904**, Juli.
111. Dubreuilh, De la blastomycose cutanée. Ann. de derm. et syph., **1905**, p. 865 und Verhandl. des internat. Dermatologenkongresses zu Berlin **1904**. mycoses et Atélosaccharomycoses). Arch. de parasitol., Paris **1910**.
112. Dumesnil, Annales des malad. des org. gén. ur., **1893**.
113. Duval & Laederich, Contribution à l'étude des Blastomycoses. Arch. de Parasitol., Paris **1910**. (Saccharomycoses et Atélosaccharomycoses.)
114. Dyer, I., Blastomycetic dermatitis and its relation to Yaws. A case in point. Journ. of cut. and gen. urin. diseases, Vol. 19, 14, **1901**. Amer. med., Vol. 4, Nr. 17, **1902**.
115. — Transact. of the Amer. derm. assoc., **1903**, p. 98.
116. Ehrmann, Sitzung des Wiener med. Klub vom 27. Februar 1901. Wien. med. Presse, **1901**, p. 563.
117. — Ueber diabetische und gichtisch-arthritische Dermatosen. Wien. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 43.
118. Eisenschitz, Siddy, Beiträge zur Morphologie der Sproßpilze. Inaug.-Diss. Wien, **1895**.
119. Ernst, Ueber Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes. Virch. Arch., Bd. 137, **1894**.
120. Evans, Nathan, A clinical Report of a case of Blastomycosis of the skin from accidental Inoculation. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 40, 1772, **1903**
121. Falozzi, S., Azione dei blastomiceti sull'epitelio trapiantata nelle lamine corneali etc. Arch. de parasitologie, T. 8, **1904**.
122. — Arch. de parasitol., T. 9, **1905**.
123. Fabry, J. & Kirsch, H., Zur Frage der Blastomykose der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 77, 375.
124. Fabry, J. & Trautmann, H., Beiträge zur Pagetschen Erkrankung. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 64, H. 1 u. 2.
125. — IX. Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft, **1906**.
126. Falk, Ueber die Wirkung von Verdauungssäften auf Fermente. Arch. f. Anat. u. Physiol., **1882**, S. 187.
127. — Ueber Hefeeinspritzung. Ebenda.

128. FALK, Ueber Hefeeinspritzung. Ebenda, 1886, Suppl.-Bd.
129. FERMI & POMPONI, Studio biologico sui blastomiceti. Policlinico, **1895**, Nr. 23.
130. FERMI & ARUCH, Di un altro blastomicete patogeno della natura del cosidetto Cryptococcus farcinimosus Rivoltae. Riforma med., 1895, Nr. 104.
131. FINGER, E., Blastomycosis cutis chronica. Ein Fall von chronischer Hautblastomykose. Iconographia dermatologica von NEISSER und JACOBI, **1906**.
132. FOA, Sui parasiti e sulla istologia patologica del cancro. Archivo per le scienze mediche, Vol. 17, **1893**.
133. FOX, G. N., A case of blastomycosis in a negro. Int. Dermacy, New York **1908**.
134. FOULERTON, On the pathogenic action of blastomycetes. Journ. of path and bact., Vol. 6, **1899**.
135. FRANK, W., Untersuchungen über pathogene Hefe. Inaug.-Diss. Greifswald, **1902**.
136. FRIEDREICH, Ueber das konstante Vorkommen von Pilzen bei Diabetischen. Virch. Arch., Bd. 30.
137. FRISCH, Soor der Harnblase. Wien. klin. Wochenschr., **1898**, S. 877.
138. FRISCO & CORSELLI, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 368, **1895**.
139. FROTHINGHAM, L., A tumor-like lesion in the lung of a borse caused by a blastomyces (Torula). Journ. of med. research., Vol 8, Nr. 1, **1902**.
140. GASTON & LOISELET, Présence de levures dans deux cas d'omphomycose d'apparence trichophytique. Bull. de la société Franç. de derm. et de syph., T. 20, **1909**.
141. GALLI-VALERIO, Notes de parasitologie et de technique parasitologique. Sur la présence de Blastomycètes dans un cas de Molluscum contagiosum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39.
142. — L'état actuel de nos connaissances sur l'agent spécifique de la lymphangite épizootique des équidés. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, 577, **1909**.
143. GALEOTTI, G., & PENTIMALLI, F., Ueber die von pathogenen Hefen und ihren Toxinen erzeugten Neubildungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1910**.
144. GAFFKY & ABEL, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin, Bd. 38, H. 2, **1909**.
145. DE GAETANO, L., D'un blastomycete patogeno dotato di rapido potere setticemico per la cavie. Riforma med., **1896**, Nr. 200; Abh. in Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 833, **1899** und in Baumgartens Jahresbericht, Bd. 13, 751, **1897**.
146. GALLI-VALERIO, B., Sur une variété d'Oidium albicans isolée des Selles d'un Enfant atteint de Gastro-Enterite chronique. Arch. de parasitol., **1898**, p. 572.
147. GASPERINI, Sui microsporidi del farcino-criptococchico e della cosidetta Saccaromicosi equina. Com. present. all'accad. medico-fisica fiorentina nella adunanza del 27 Febbraio **1905**.
148. GASTON, Blastomyces et blastomycose. Ann. de derm. et de syph., Ser. 4, T. 4, Nr. 2, p. 148, **1903**.
149. GENTZSCH, WALTER, Ueber pathogene Sproßpilze bei Diabetes. Dissert. Jena **1908**.
150. GILCHRIST, T. C., Some additional cases of blastomycetic dermatitis. Journ. of cut. dis. incl. syph., **1901**, p. 107.
151. — & RIXFORD, Two cases of protozoic (coccidioidal) infection of skin and other organs. John Hopkins Hosp. Rep., Studies in Dermatology I, Baltimore **1896**.
152. — John Hopkins Hosp. Rep., Studies in Dermatology, I, Baltimore. The John Hopkins Press, **1896**. Reference Handbook of the Medical sciences, p. 412 ff.
153. — Journ. of exp. medicine, Vol. 3, 1.
154. — A case of blastomycetic dermatitis in man. John Hopkins Hosp. Rep., Vol. 1, p. 209, **1896**.
155. — Two cases of protozoan infection of the skin and other organs. John Hopkins Hosp. Rep., Vol. 1, 209, **1896**.
156. — & STOKES, R., The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. Bull. of the John Hopkins Hosp. Rep., Vol. 8, Nr. 64, **1898**, John Hopkins journ. of exp. medicine, **1898**.
157. — Blastomycetic dermatitis in a Negro. British med. journ., Vol. 2, 1321, **1902**.

158. Gilchrist, T. C., & Stokes, A case of Pseudolupus vulgaris caused by a Blastomyces. Journ. of exp. medicine, Vol. 3, 53, **1898.**
159. Gilkinet, G., Recherches sur le sort levûres dans l'organisme. Arch. de méd. exp., Nr. 9.
160. Giulini, P., Soor der Vulva. Centralbl. f. Gynäkologie, **1891**, S. 1049.
161. Glyn, E. E., The relation between bacillus enteridis sporogenes of Klein and diarrhoea, Thompson fates Labor. Rep., Vol. 2, 131, **1902.**
162. Gotti & Brazzola, Memorie della r. accad. delle scienze dell'istituto di Bologna, Ser. 5, Vol. 6, **1897.**
163. Gougerot & Caraven, L'hémisporose humaine (nouvelle mycose). Revue de chirurgie, Année 29, Nr. 12, 10 décembre, **1909.**
164. — — Sporotrichose spontanée du chien etc. Extrait de la Presse médicale, 27. Mai **1908**, Nr. 43.
164a. Gougerot, La question des Blastomycoses. Paris médical., **1911**, Nr. 20.
165. Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch., Bd. 70, **1877.**
166. — Die Stellung der Soorpilze in der Mykologie der Kahmpilze. Virch. Arch., **1877.**
167. — Ueber die Parasiten des Soors, des Favus und Herpes tonsurans. Virch. Arch., Bd. 103, 393, **1886.**
167a. Guilliermond, A., Die geschlechtliche Vermehrung der Hefepilze. Mikrokosmos, 1911/1912, H. 5 (Literatur dort).
168. Greco, Nicolas V., La Blastomicosis cutanea. These in Buenos Aires, **1908.**
169. Grohe, Berl. klin. Wochenschr., **1870**, Nr. 1.
170. Guiard, Ann. des malad. des org. gén. urin., **1883.**
171. Guidi, G., Ueber Soor, seine Mykologie und Metastasenbildung. Wien. med. Blätter, **1895.**
172. Guilliermond, A., Observations sur la germination des spores du Saccharomyces Ludwigii. C. r. de l'acad. d. sc., T. 135, Nr. 17, p. 708, **1902.**
173. Harter & Lucien, Eosinophilie dans un cas de blastomycose humaine généralisée. C. r. de la soc. de Biol., **1907**, p. 528.
174. Harter, A., Blastomycose généralisée. C. r. soc. Biol., **1908**, Nr. 51.
175. Hartig, R., Forstl.-naturwissenschaftl. Zeitschr., **1892**, H. 3.
176. v. Hansemann, Ueber einen Fall von Hefenerkrankung. Vers. deutscher Naturf. und Aerzte **1905** in Meran, Abt. f. pathol. Anat. u. Pathol.
177. Hansen, Emil Chr., Neue Untersuchungen über den Kreislauf der Hefearten in der Natur. Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 10, 1, **1903.**
178. — Aus der Hefenforschung der neuesten Zeit. Vortrag. Allgem. Anzeiger f. Brauereien, **1901**, S. 1925.
179. Harris, F. G., Blastomycetic Dermatitis of the Gluteal Region. Amer. journ. of med. sc., Vol. 121, 561, **1901.**
180. Hartzell, A case of Blastomycosis (?). Journ. of cut. dis., **1906**, p. 336.
181. Hektoen, Systemic Blastomycosis and coccidioidal granulom. Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 49, **1907.**
182. Hektoen & Perkins, Journ. of exp. med., **1900**, p. 10.
183. Hektoen, Ludwig, Systematische Blastomykose und coccidiales Granulom. Chiari-Festschrift, Wien und Leipzig, Braumüller, **1908**, S. 116—142.
184. — Subcutaneous abscesses caused by Sporothrix Schenkii. Journ. exp. med., Vol. 5, 77, **1900.**
185. — Hyde & Bevan, A contribution to the study of blastomycetic dermatitis. British journ. of derm., **1899**, July.
186. — — — A case of blastomycetic dermatitis of the leg. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 33, 1383, **1899.**
187. — The organismes in a case of blastomycetic dermatitis. Journ. of exp. med., Vol. 4, 262, **1899.**
188. Hessler, R., Blastomycetic dermatitis. Journ. of the Amer. med. ass., Vol. 32, 760.
189. Hessler, Robert, Blastomycetic dermatitis. Report of a case. Indian med. journ., Vol. 17, 48, **1898.**
190. Heller, Tageblatt der 62. Vers. deutscher Naturf. und Aerzte, Heidelberg **1889**, S. 342.
191. — Beiträge zur Lehre vom Soor. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 55, 123, **1895.**
192. v. Herff, Otto, Ueber Scheidenmykosen (Colpitis mycotica acuta). Samml. klin. Vorträge, **1895**, Nr. 137.
193. Herzfeld, Zwei Fälle von Angina durch Soor. Berlin. klin. Wochenschr., **1897**, S. 99.

194/195. HIBLER, Ueber einen Fall von Pyämie mit Soorinfektion. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 36, Nr. 4, 1904.
196. HOYER, D. T., Die Generationsdauer verschiedener Hefearten. Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 5, 1899.
197. HYDE, NEVINS, JAMES, HEKTOEN, LUDWIG & BEVAN, A. D., A contribution to the study of blastomycetic dermatitis. The British journ. of derm., July 1899, Vol. 11, Nr. 7.
198/199. HYDE & RICKETS, A report of two cases of blastomycetic of the skin in man with a survey of the literature of human Blastomycosis. Journ. of cut. and gen. urin. diseases, Jan. **1901**. (Auch in den Verhandlungen der dermatologischen Sektion des IV. internationalen medizinischen Kongresses zu Paris **1900**. Paris, Masson & Cie., **1901**.)
200. IRONS, E. E., & GRAHAM, E. A., Generalized Blastomycosis. Journ. of infect. diseases, Vol. 3, Nr. 4, **1906**.
201. JAHN, E., Die Morphologie der Hefe und die Entdeckung ihrer Sexualität. Naturwissensch. Rundschau, **1902**, Nr. 22 (Literatur).
202. JANSSEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, **1892**.
203. JARISCH, Die Hautkrankheiten, Bd. 2, S. 548.
204. JENSEN, VILH., Untersuchungen über pathogene Hefe (dänisch). Kopenhagen, Det nordiske forlag, Ernst Bojesen, **1903**.
205. — Ist die KLEINsche Hefe eine besondere Art? Antwort an Dr. ERICH COHN. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 51.
206/07. — Ueber die Entwickelung der durch subkutane Einimpfung von Saccharomyces neoformans (Sanfelice) hervorgerufenen Knötchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 45, 298, **1903**.
208. JONA, GIUSEPPE, Die Schutzmittel des Organismus gegen die Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21.
209. JÖRGENSEN, Die Mikroorganismen der Gärungsindustrie, 2. Aufl., Berlin **1890**.
210. KATTUCK, G. C., Notes on chronic ulcers osserving in the Philippines. 6. Intern. Dermatologenkongreß in New York, **1908**.
211. KARTULIS, G., Ueber Blastomycosis glutealis fistulosa. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 64, 2851, **1909**.
212. KAHANE, MAX, Notiz betreffend das Vorkommen von Blastomyceten in Carcinomen und Sarkomen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1895**. (Dort auch weitere Literatur der Arbeiten des Autors.)
213. — Sitzung des Wiener med. Klubs vom 13. März **1895**.
214. — Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in bösartigen Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1895**.
215. KAPOSI, Ueber einige ungewöhnliche Formen von Akne (Folliculitis). Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 26, 87, **1894**.
216. KEIPER-BURRUGE, Yeast cells as a probable cause of ulcerative Keratitis. Journ. Amer. med. ass., Vol 49, Nr. 3, **1907**.
217. KEHRER, Ueber den Soorpilz. Heidelberg **1883**.
218. KITT, TH., Monatshefte für prakt. Tierheilkunde, Bd. 8, H. 7. (Hier größeres Referat über Tierblastomykose.)
219. KLEIN, E., Beschreibung einer Hefe. Journ. of hyg., Vol. 1, 90.
220. — Weitere Untersuchungen über die KLEINsche tierpathogene Hefe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 3, **1903**.
221. KLEIN & MERVYN, GORDON, Ueber die Herkunft einer Rosahefe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 2, **1903**.
222. — Brit. med. journ., **1901**, Vol. 2.
223. KLEMPERER, G., Ueber die Natur des Soorpilzes. Centralbl. f. klin. Med., Nr. 50, Bonn **1885**.
224. — Ueber den Soorpilz. Inaug.-Dissert. Berlin, **1886**.
225. KLÖCKER, A., Eine neue Saccharomycesart (Sacch. Saturnus mihi) mit eigentümlichen Sporen. Vorl. Mitteil. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 8, 129, **1902**.
226. KNOWLES, A case of Blastomycosis. Journ. of cut. dis., **1906**, p. 183.
227. KOEHLER, H. H. & HALL, G. C., Report of a case of blastomycosis. Journ. of cut. dis. incl. syph., **1900**, p. 581.
228. KOHL, F. G., Die Hefepilze, ihre Organisation, Physiologie, Biologie und Systematik sowie ihre Bedeutung als Gärungsorganismen. Leipzig, Quelle & Meyer, **1908**. (Hier eingehende Literaturangaben.)
229. KOSKE, Arbeiten aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 22, H. 2, **1905**.

230. Kral, F., Zur Differenzierung und objektiven Darstellung des Zellinhaltes von Hefe und Spaltpilzen. Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte, Karlsbad, **1902**, Teil 2, S. 621, **1903**.
231. Krause, F., Die sogenannte Blastomykose der Haut. Monatsh. f. prakt. Derm., **1905**, Nr. 4, 5, 7, 12.
232. Krost, Moes & Stober, A case of systemic blastomycosis. Journ. Amer. med. ass., Bd. 50, **1908**.
233. Kudo, T., Beitrag zur Kenntnis des Schicksals der Hefe im Tierkörper. Biochem. Zeitschr., Bd. 16, **1909**.
234. Laederich & Duval, La Mycose de Gilchrist. Rev. de méd., T. 29, Octobre **1909**.
235. Landau, Th., Die Behandlung des weißen Flusses mit Hefekulturen. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 11.
236. Langerhans, Ein Fall von Soor des Oesophagus mit eitriger Entzündung der Schleimhaut. Virch. Arch., Bd. 109, 352, **1877**.
237. — Mycosis interna. Berl. klin. Wochenschr., **1894**, S. 611.
238. Leopold, Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. Arch. f. Gyn., Bd. 61, **1900**. Verhandl. des Kongresses 1901 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie.
239. — Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. II. Teil. Arch. f. Gyn., Bd. 92, H. 1.
240. Lindner, P., Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgeweben. 2. u. 3. Aufl. Berlin, Paul Parey, **1901**.
241. Lindner, Paul, & Saito (Tokio), Assimilierbarkeit verschiedener Kohlehydrate durch verschiedene Hefen. Wochenschr. f. Brauerei, **1910**, Nr. 41.
242. Lindner, Paul, Ueber einige neuere biologische Methoden im Dienste des Gärungsgewerbes. Wochenschr. f. Brauerei, **1906**, Nr. 42.
243. — Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, 782.
244. — Das Vorkommen der parasitischen Apiculatus-Hefe in auf Efeu schmarotzenden Schildläusen und dessen mutmaßliche Bedeutung für die Vertilgung der Nonnenraupe. Wochenschr. f. Brauerei, **1907**, Nr. 3.
245. — Ein neuer Einblick in die Bedeutung der Hefenorganismen im Rahmen des Naturganzen. S.-A. aus Wochenschr. f. Brauerei, **1910**, N. 26. (Dort auch Literaturangaben über Hefen bei Insekten.)
246. — Atlas der mikroskopischen Grundlagen der Gärungskunde. Berlin, Paul Parey, **1903**.
247. — Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben etc. 4. neubearb. Aufl. Berlin, Paul Parey, **1905**.
248. Linossier, G., & Roux, G., Sur la nutrition du Champignon du Muguet. C. r. de l'acad. des sc. de Paris, T. 110, 355, **1890**.
249. — — Recherches morphologiques sur le Champignon du Muguet. Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol., T. 1, 62, **1890**.
250. — — Sur la morphologie et la biologie du Champignon du Muguet. C. r. de l'acad. des sc. de Paris, **1889**.
251. Löwenbach, G., & Oppenheim, M., Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 69, 121, H. 1—2.
252. Löwenbach, G., Zur Kenntnis der Hautblastomykose. Verhandl. des VIII. Kongr. der Deutschen derm. Gesellsch. in Sarajewo, **1903**.
253. Lommel, Hefen als Krankheitserreger und Krankheitsbeseitiger. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Vereinsbeilage Nr. 36.
254. — Eine aus Darminhalt gezüchtete Hefenart. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29.
255. Lowder & Brayton, The immediate diagnosis of blastomycetic dermatitis. Journ. of the Amer. med. assoc., **1902**, February.
256. Lundsgaard, H. K. R., Ein Fall von Hypopyonkeratitis mit Reinkultur von Hefe. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jena **1900**. Hospitalstidende, Bd. 7, **1899**.
257. Lotsy, Vorträge über Botanische Stammesgeschichte. Jena, Gustav Fischer, **1907**.
258. Lutz, A., & Splendore, A., Sopra una micosi osservata in uomini e topi. Annali d'igiene sperimentale, Anno **1907**, fasc. 4.
259. Lutz, A., Uma mycose pseudo-coccidica localizada na bocca. Brazil medico, **1908**.
260. Lutz, A., & Splendore, A. (in São Paulo, Brasilien), Ueber eine bei Menschen und Ratten beobachtete Mykose. Ein Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Sporotrichosen. Centralbl. f. Bakt., **1907**, Nr. 45.

261. Macé, Th. Ch., Etude sur les mycoses expérimentales. Aspergillose et Saccharomycose. Arch. de parasitol., T. 7, **1903**.

262. Macfadyen, Allan, Ueber Agglutinieren von Hefe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 9, **1901**.

263. Maffucci, A., & Sirleo, L., Osservazioni ed esperimenti intorno su un blastomycete patogeno con inclusione dello stesso nelle cellule dei tessuti patogeni. Il Policlinico, **1895**, p. 138. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 6.

264. — — Neue Beiträge zur Pathologie eines Blastomyceten. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 6. Il Policlinico, **1895**, Nr. 1—3.

265. — — Nuovo contributo alla patologia d'un blastomicete. Il Policlinico, **1895**, Juni.

266. — — Ueber die Blastomyceten als Infektionserreger bei bösartigen Tumoren. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 27, H. 1, **1898**.

267. — — Weitere experimentelle Untersuchungen über einen Blastomyceten. Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 7, 977.

268. — — Beobachtungen und Versuche über einen pathogenen Blastomyceten bei Einschluß desselben in die Zellen der pathologischen Gewebe. Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 6, Nr. 8.

269. Malvoz, Sur les propriétés du sérum des animaux traités par les blastomycètes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.

270. Marcone, La saccaromicosi degli equini. Atti del r. istituti d'incoraggiamento di Napoli, Vol. 8, **1895**.

271. Marie, R., Note sur la présence des levûres pathogènes dans les reins humains. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris, Année 78, Nr. 9, p. 805—807, **1903**.

272. Marpmann, Ueber Hefen und den Zellkern bei Saccharomyceten und Bakterien. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 9, Nr. 10, p. 357, **1902**.

273. Marx, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 20.

274. Mc Carrison, R., A case of blastomycetic dermatitis in a child. Indian med. gaz., Vol. 38, Nr. 4, p. 138, **1903**.

275. Marzinowski, E. J., & Bogron, S. L., Die Blastomyceten und ihre Beziehungen zu Hautkrankheiten. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 86, 214.

276. Megnin, Affection ulcéro-végétante infectieuse. C. r. de la soc. de Biol., **1895**, p. 644.

277. Memmo, G., Beiträge zur Aetiologie der Rabies. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20 u. 21.

278. Méneau, J., Sur la blastomycose cutanée. Ann. d. derm. et de syph., T. 3, 6, **1902**.

279. Metschnikoff, Ueber eine Sproßpilzkrankheit der Daphnien. Virch. Arch., Bd. 96, **1884**.

280. Miller, W. D., Ueber einen pathogenen Sproßpilz der Mundhöhle. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., Bd. 18, 49, **1900**.

281. Miscellone & Rivolta, Giorn. di anat. et fisiol. d'animali, **1883**.

282. Montgomery, F. H., A preliminary report of two cases of cutaneous Blastomycosis (Blastomycetic Dermatitis of Gilchrist). Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1902**, may.

283. — A brief summary of the clinical pathological et bacteriological features of cutaneous blastomycosis. Journ. of the Amer. med. assoc., **1902**, June.

284. — A case of cutaneous Blastomycosis followed by laryngeal and systematic Tuberculosis; Death, Autopsy. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1903**, January.

285. Montgomery, F. H., Riffkogel & Morrow, Dermatitis coccidoides. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1903**, January.

286. Montgomery, F. H., & Walker, Further report of a previously recorded case of Blastomycosis. Systematic infection with Blastomyces; Death. Amer. derm. assoc., **1901**. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, 1901, p. 487, und Journ. of the Amer. med. assoc., **1900**.

287. Montgomery, F. H., A disease caused by a fungus: the protozoic dermatitis of Rixford and Gilchrist. Brit. journ. of derm., **1900**.

288. — The mould of dermatitis coccidioides. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1905**, March.

289. Montgomery, F. H., & Morrow, H., Reasons for considering dermatitis coccidioides on independent disease. The Journ. of cut. dis. incl. syph., **1904**, p. 468.

290. Montgomery, F. H., & Rickftts, Howard Taylor. Three cases of blastomycetic infection of the skin; one case limited to a „Tumor of the Lower Lip". Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1901**, January.
291. Montgomery, F. H., Transact. of the Amer. derm. assoc., **1903**, p. 145.
292. Montgomery, F. H., & Ormsby, O. S., Systemic blastomycosis: its etiological, pathological, and clinical features, as established by a critical survey and summary of twenty-two cases (eight of them unpublished); the relation of blastomycosis to coccidial granuloma. Journ. of Amer. med. assoc., **1906**, p. 365.
293. Monsarrat, Keith W., On a characteristic organism associated with cause of the breast. Thompson Yates and Johnston laboratories report, Vol. 5, 1, **1903**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 36.
294. Morris, Blastomycetic dermatitis of the glutaeal region. Amer. journ. of the med. sc., **1901**, p. 561.
295. Möller, B., Ueber den Zellkern und die Sporen der Hefen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, **1892**.
296. — Neue Untersuchungen über den Zellkern und die Sporen der Hefen. Berichte der Deutschen bot. Gesellsch., Berlin **1893**.
297. Muschler, F., On the structure and biologie of the yeast plant. The Journ. of med. res., **1905**, Nr. 1.
298. Nesczadimenko, Zur Pathogenität der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 55, **1899**.
299. Neumayer, Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Hefearten, welche bei der Bereitung weingeistiger Getränke vorkommen, auf den tierischen und menschlichen Organismus. Arch. f. Hyg., **1891**.
300. Nichols, The relation of blastomycetes to cancer. Journ. of med. research., **1902**.
301. Nils-Sjöbring, Ein parasitärer, protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschr. d. Med., Bd. 8, Nr. 529, **1890**.
302. Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes. Paris **1896**.
303. Noisette, Recherches sur le Champignon du Muguet. Thèse Paris **1898**.
304. Oberembt, B. H., A brief summary of clinical and pathological features of cutaneous blastomycosis with a report of a case. Postgraduate bull., Milwaukee **1906**, Nr. 4.
305. Olt, Die Suche nach der Ursache des Krebses. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1900**, Nr. 22 u. 23.
306. Ophüls & Moffit, A new pathological mould. Philadelphia med. journ., **1900**.
307. Oppenheim, Die Hautblastomykose (Dermatitis blastomycetica). Wien. med. Presse, **1905**, Nr. 18.
308. Ormsby & Miller, Report of a case of systemic Blastomycosis, with multiple cutaneous and subcutaneous lesions. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1903**, March.
309. Otis, F. J., & Evans, Newton, The morphology and biology of the Parasito from a case of systemic Blastomycosis. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 41, 1075, **1903**.
310. Oppenheim, M., Die Hautblastomykose (Dermatitis blastomycetica). Derm.-Kongress, New York.
311. Otis & Evans, The morphology and biology of the parasite from a case of systemic blastomycosis. Journ. of the Amer. med. assoc., 31. Okt. **1903**.
312. Owens, Eisendraht & Ready, Blastomycetic dermatitis (Pseudolupus vulgaris, Saccharomycosis hominis or Pseudoepithelioma with Blastomyces). Ann. of surgery, Vol. 30, Nr. 5, **1899**.
313. Paulsen, J., Ueber Hyphomyceten in den Organen am gelben Fieber Verstorbener. Allgem. med. Zentralzeitung, **1898**, Nr. 11.
314. Pawloff, P. A., Ein Fall von Blastomycosis der Haut. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 47, **1908**.
315. Phalen, J. M. & Nichols, H. J., Bastomycosis of the skin in the Philippines. The military surgon, Vol. 24, Nr. 4, **1909**.
316. Pelagatti, M., Ueber Blastomyceten und hyaline Degeneration. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 25, 157, **1897**.
317. — Blastomyceten und hyaline Degeneration. Virch. Arch., Bd. 150.
318. Petersen, Walter & Exner, Alfr., Ueber Hefepilze und Geschwulstbildung. Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 25, **1899**.
319. Pfeiffer, L., Ueber Sproßpilze in der Kälberlymphe. Deutsche med. Wochenschr., 1885, S. 242.

320. Piana & Galli-Valerio, Il moderno Zoiatro, 1894, Nr. 17.
321. Pianese, C., Per fissare e collorare i blastomyceti sulle lactrine dalle culture o dai tessuti. Gaz. inter. di med. prat., Vol. 5, 1902.
322. — Studi sul carcinoma. Riforma med., 1894, Nr. 223.
323. Plaut, Die Hyphenpilze. Handbuch f. pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann.
324. — Neue Beiträge zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik. Leipzig 1887.
325. Plimmer, H. G., Vorläufige Notiz über gewisse vom Krebse isolierte Mikroorganismen und deren pathogene Wirkung in Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 805, 1899.
326. — On the etiology and histology of cancer with special reference to recent work on the subject. Practitioner, Vol. 1, 1899.
327. Plimmer & Ruffer, Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journ. of pathol. and bact., 1893, Juni.
328. Popoff, Untersuchungen über die Wirkung der Bierhefe etc. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 9, 513, 1893.
329. Posades, Alexandre, Psorospermose infectante généralisée. Revue de chir., T. 21, 1900, März.
330. Potron, Maurice, A propos des blastomycetes dans les tissus. Recherches morphologiques. Application des caractères de la membrane à la diagnose des blastomycetes dans les tissus. Thèse, Nancy 1903.
331. Pusey, Blastomycosis of Face. Chicago derm. society. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, 1903, May.
332. Ravogli, A., Dermatitis coccidioides. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 46, 1908.
333. Rabinowicz, Lydia, Untersuchungen über pathogene Hefenarten. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 21, 1895.
334. Raum, Zur Morphologie und Biologie der Sproßpilze. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 10, 1891.
335. Rebrowsky, A., Ueber die intercellulären Einschlüsse beim Carcinom. Arbeiten der Gesellschaft der Naturforscher an der kais. Universität zu Kasan, Bd. 30. Ref. in Centralbl. f. Bakt., Bd. 1, 1901.
336. Rettger, Leo F., A contribution to the study of pathogenic yeasts. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36.
337. Reitmann, Karl, Zur Kenntnis der Saccharomycosis hominis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, Nr. 3.
338. Ricketts, Howard T., A new Mould. Fungus as the cause of three cases of so called blastomycosis or oidiomycosis of the skin. (A preliminary report.) Journ. of the Boston soc. of med. sc., Vol. 5, 453—459, 1901.
339. — Oidiomycosis (Blastomycosis of the skin and its Fungi). Journ. of med. research., Vol. 6, Nr. 3.
340. — Oidiomycosis (blastomycosis) of the skin and its organismus. Transact. of the Chicago path. soc., 1901.
341. Rivolta, Parasiti vegetali 1873. Giorn. di anat., fisiol. e patol. degli animali domestici, 1880—1883.
342. Rivolta & Miscellone, Del farcino criptococchio. Ebenda.
343. Rixford & Gilchrist, T. C., Two cases of Protozoon (Coccidioidal) Infection of the skin and other organs. John Hopkins Hosp. Rep., Vol. 1, 209, 1896.
344. Rixford & Thorne, A case of Protozoic Skin disease. Occid. med. Times, Vol. 8, 1894.
345. Roger, H., & Weil, P. Emile, Contribution à l'étude des adénomes. Une nouvelle saccharomycose expérim. chez le lapin. Arch. de méd. expérim., 1904, p. 162.
346. Roncali, Sopra particolari parasiti rivenuto in un adenocarcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica. Policlinico, 1895.
347. — Die Blastomyceten in den Sarkomen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 432, 1895.
348. — Die Blastomyceten in den Adenocarcinomen des Ovariums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 353, 1895.
349. — D'un nuovo blastomiceto isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria, patogena per gli animali, e molto simili, per il sua particolare modo di degenerare nel tessuta della cavie al saccharomyces litogenes des Sanfelice. Contributo all'etiologia de'neoplasmi maligni. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20.

350. Roncali, Intorno all' esistenza de' fermenti organizzati ne' sarcomi. Memoria IV sopra l' etiologia de' neoplasmi maligni. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20,
351. — Ueber den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Aetiologie des Krebses. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21.
352. — Mikrobiologische Untersuchungen über einen Tumor des Abdomens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, **1897**.
353. — Klinische Beobachtungen und histologische und mikrobiologische Untersuchungen über einen Fall von primärem Adenocarcinom (Papilloma infectans) des Colon transversum und descendens mit sekundärem Uebergang auf das große Netz und das Mesenterium. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
354. — Sur l'existence des levûres organisées dans le carcinome. Ann. de microorg., **1896**, Nr. 12.
355. — On the existence of blastomycetes in adenocarcinomata and sarcomata and the peculiar process of their degeneration in neoplastic tissues. Journ. of pathol. and bact., Vol. 5, **1898**.
356. Ross, Vorläufige Mitteilung über einige Fälle von Mykose im Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 504, **1891**.
357. Rossi-Doria, A proposito della teoria blastomicetica del cancro. Policlinico, **1895**, Nr. 1.
358. — I Blastomiceti nel sarcoma puerperale infettante (deciduoma malignum). Policlinico, **1895**, Nr. 3.
359. Ruffer & Plimmer, Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Ebenda, **1893**, Juni.
360. Ruffer & Walker, On some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journ. of path. and bact., **1892**.
361. Russell, W., The parasite of cancer. Lancet, **1899**, Nr. 1.
362. — An address on a characteristic organism of cancer. British med. journ., **1890**.
363. Santori, Sopra un nuovo blastomicete patogeno (Saccharomyces infiltrans Casagrandi e Santori; Saccharomyces pseudotubercularis Santori). Riforma med., **1903**, Nr. 11.
364. Sabouraud, Artikel Dermatophytes de la peau in Pratique dermatol., T. 1, p. 748.
365. Sakurane, J., Ein Fall von Oidiomycosis der Haut und des Unterhautzellgewebes. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 78, **1906**.
366. Samberger, Fr., Dermatitis blastomycetica. Arch. bohèmes de méd. clinique, T. 5, Nr. 6, **1904**.
367. Sanfelice, Francesco, Ueber die pathogene Wirkung der Sproßpilze, zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**.
368. — Ueber eine für Tiere pathogene Sproßpilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**.
369. — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., I. u. II. Abhandl., Bd. 21, III. Abhandl. Bd. 22, 54.
370. — Contribution à la morphologie et à la biologie des blastomycetes, qui se développent dans les successeurs de divers fruits. Ann. de Micrrogr., **1895**, Nr. 10 u. 11.
371. — Sull' azione patogena dei blastomiceti come contributa alla eziologia dei tumori maligni. Policlinico, **1895**, Nr. 7. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 22.
372. — Sull' azione patogena dei blastomiceti. Memoria secunda. Ann. d'igiene sperim., Vol. 6, 133; auch Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 21, 399,
373. — Ueber die pthogene Wirkung der Blastomyceten. IV. Abhandl. Beiträge zur Aetiologie der sogenannten Pocken der Tauben (Geflügelpocken). Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 26.
374. — Ueber die experimentelle Erzeugung der Russellschen Fuchsinkörperchen. Zeitschr. f. Bakt., Bd. 23.
375. — Ein weiterer Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, H. 4/5. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 29, 3, **1898**.
376. — Inclusioni cellulari, degenerazione cellulari e parassiti endocellulari di tumori maligni. Riforma med., **1901**, Nr. 236 u. 237.

377. Sanfelice, Francesco, Ueber die Immunität gegen Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, **1896**.
378. — Die Morphologie der Blastomyceten im Organismus in bezug auf die Antikörper des Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
379. — Die Antikörper des Blutserums mit Blastomyceten behandelter Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32 u. 33, **1902**.
380. — Sulla inoralabilita dei tumori maligni. Rif. med., Vol. 20, 36, **1904**.
381. — Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degeneriert. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 521, **1895**.
382. — Zelleinschlüsse, Zellentartungen und endocelluläre Parasiten bei bösartigen Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 6, 254, **1902**.
383. — Titel: Sull' azione dei prodotti etc., cf. andere Arbeit. Riforma med., **1906**, Nr. 28.
384. — Ueber pathogene Wirkung der Blastomyceten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 44, **1903**.
385. — Sull' azione dei prodotti solubili dei blastomiceti in rapporto alla eziologia dei tumori maligni. Ann. d' igiene sperimentale, Vol. 17, **1907**.
386. — Ueber die pathogene Wirkung der in die Trachea geimpften Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, **1906**.
387. — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. VII. Abhandl. Ein Beitrag zur Aetiologie des sogenannten Farinus cryptococcicus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 54, **1906**.
388. — Genesis and treatment of the malignant tumours. 77. Jahresversammlung der British med. Association in Belfast.
389. — Sull' azione dei prodotti solubili dei blastomiceti in rapporto alla eziologia dei tumori maligni. Ann. d'igiene sperim., Nuova Serie, Vol. 18, **1908**.
390. — Die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Ann. d' igiene sperimentale, fasc. 1.
391. — Ueber die Wirkung der löslichen Produkte der Blastomyceten in bezug auf die Aetiologie der malignen Geschwülste. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 6, H. 1, S. 166 ff. Zieglers Centralblatt, **1908**.
392. — Neue Untersuchungen über die Aetiologie der malignen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 528.
393. Sawtschenko, J. G., Les sporozoaires des tumeurs malignes et les blastomycètes pathogènes. Russ. Arch. f. Pathologie, Bd. 5, **1898**.
394. — Weitere Untersuchungen über schmarotzende Protozoen in den Krebsgeschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, **1892**.
395. Schamberg & Fink, A case of Blastomycosis. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1906**, p. 437.
396. Schenck, Refractory Subcutaneous Abscesses caused by a Fungus passibly related to the Sporotricha. Bull. of John Hopkins Hospital, Vol. 9, 286, **1888**.
397. Schmidt, Martin B., Ueber die Lokalisation des Soorpilzes in den Luftwegen und sein Eindringen in das Bindegewebe der Oesophagusschleimhaut. Zieglers Beiträge, Bd. 8, 173, **1890**.
398. Schmitz, Sitzungsberichte der niederrheinischen Gesellschaft, **1879**.
399. Schmorl, Ein Fall von Soormetastase in der Niere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, **1890**.
400. Schenk, John Hopkins report, **1898**.
401. Schilling, Ueber experimentelle, endogene Infektion der Nase und des Ohres durch pathogene Hefen. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde, Bd. 56, **1908**.
402. Schütze, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 44, **1903**.
403. Selenew, Onychia blastomycotica. Iconographia dermat., Vol. 3.
404. Secchi Thomas, Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten und ihre Bedeutung in der Aetiologie der Neubildungen und anderer Krankheiten. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 1, **1897**, Bd. 2, **1898**.
405. — Das Vorkommen von Blastomyceten bei der Keloidakne. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 23, **1896**.
406. Senator, Pneumaturie bei Diabetes. Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Virch. Festschr., Bd. 3, 317.
407. Sequeira, J. H., A case of blastomycosis. Brit. journ. of derm., **1903**, April.
408. Sheldon, A case of blastomycetic dermatitis. Journ. of the Amer. med. assoc., **1902, May**.

409. Shepherd, Two cases of blastomycetic dermatitis. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, **1902**, April.
410. Simanowsky, Ueber die Gesundheitsschädlichkeit hefetrüber Biere und über den Ablauf künstlicher Verdauung bei Bierzusatz. Arch. f. Hyg., Bd. 6, 11, 1886.
411/12. de Simoni, Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in der hypertrophischen Tonsille. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 120, **1897**.
413. Skchivan, Contribution à l'étude du sort des levûres dans l'organisme. Annal. Past., **1899**.
414/415. Spiethoff, Bodo, Klinische und experimentelle Studien über Blastomykose. Habilitationsschrift, Hamburg, Voss, **1905**. Sep.-Abdr. aus Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten, Bd. 9.
416. Splendore, A., Sobre un novo caso de blastomycose generalizada. Rev. da soc. scient. de S. Paulo, **1909**, Nr. 1—3.
417. — Blastomicosi americane. S.-A. aus Bull. della soc. Italiana di med. e d'igiene colon., **1910**.
418. — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, **1911**.
419. — Blastomicosi americane. Boll. della soc. Italiana di med. e d'igiene colon., Anno II, Vol. 2, Nr. 1, **1910**, Marzo-Aprile.
420. Stecksen, Anna, Studier öfver Curtis blastomycet fran svulst-etiologisk syn-punkt. Stockholm **1900**. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 1, **1901**.
421. Steiner, Max, Zur Pathogenität des Soorpilzes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 385, **1897**.
422. Stelwagon, H. W., Report of a case of blastomicetic dermatitis. IV. internat. med. Kongreß, Paris **1900**. Amer. journ. of med. sc., Vol. 121, 176, **1901**.
423. Sternberg, C., Ueber die Zelleinschlüsse in Carcinomen und ihre Deutung als Blastomyceten. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. 25.
424. — Ueber pathogene Hefen. Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellsch., **1901**.
425. — Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. Zieglers Beiträge, Bd. 32, Nr. 1, **1902**.
426. de Stoecklin, H., Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levûres trouvées dans les angines suspectes de Diphthérie. Arch. de méd. expér., T. 11, Nr. 1, 1898.
427. Stoewer, Ueber die Wirkungen pathogener Hefen am Kaninchenauge. Arch. f. Ophthalm., Abt. I, Bd. 48, **1899**.
428. Strasburger, Botanisches Praktikum, Jena **1884**.
429. Stock, Ueber experimentelle Veränderungen am Auge des Kaninchens durch Blutinfektion mit pathogener Hefe. 34. Versamml. der deutschen ophthalmol. Gesellschaft, **1907**.
430. Stock, W., Ueber experimentelle hämatogene Erkrankungen des Auges und seiner Adnexe beim Kaninchen durch pathogene Hefen (Busse und Klein). Zieglers Beiträge, Bd. 43, 470, **1908**.
431. Steinhaus, F., Untersuchungen über eine neue menschen- und tierpathogene Hefeart (Saccharomyces membranogenes). Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 49 ff.
432. Sternberg, Ueber die Zelleinschlüsse in Carcinomen und ihre Deutung als Blastomycete. Zieglers Beiträge, Bd. 25.
433. Stoewer, Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 48, 178 ff.
434. Sulc, Karel, „Pseudovitellus" und ähnliche Gewebe der Homopteren sind Wohnstätten symbiotischer Saccharomyceten. S.-A. aus Sitzungsber. d. Böhm. Gesellsch. d. Wissensch. in Prag **1910**. (Hier eingehende Literatur.)
435. — Symbiotische Saccharomyceten der echten Cicaden (Cicadidae). Ebd.
436. — Kermincola Kermesina N. G. N. N. Sp. und Phyokermina N. Sp. Neue Mikroendosymbiotiker der Cocciden. — Veidowsky, Bemerkungen. Ebenda, **1906**.
437. Tartakowsky, M. G., Der afrikanische Rotz der Pferde. St. Petersburg **1897**.
438. Teissier, J., Sur un cas d'angine pseudomembraneuse chez un syphilitique avec présence exclusive dans l'exsudat des formes de levûre du muguet. Arch. de méd. expér., **1895**, Nr. 2.
439. Tissier & Delamotte, Farcin d'Afrique. Paris **1879**.
440. Tokisihige, H., Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19. **1896**. Journ. of the Central veterinary assoc. of Japan, Vol. 6.
441. Trozzi, G., Su di una speciale varietà di blastomicete patogeno coltivato da un caso di leucemia. Lo Sperimentale, Vol. 57, fasc. 6.

442. Troissier, E., & Achalme, P., Sur une Angine parasitaire causée par une levûre et cliniquement semblable au muguet. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., T. 5, 29, 1893.
443. Türck, Wilhelm, Ein Fall von Hefeinfektion (Saccharomycose) der Meningen. Arch. f. klin. Med., Bd. 90, 1907.
444. Vedeler, B., Kraeftparasit. Norsk Magazin for Laegevidenskaben, Bd. 15, 1900.
445. — Blastomyceten im Urin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 54.
446. van de Velde, Kurze Bemerkungen zur ätiologischen Diagnostik, zur Prognostik und zur Therapie bei puerperaler Septikämie. Gyn. Rundsch., Jahrg. 3, 1906, S. 656.
447. — Blastomyceten und Entzündungen der weiblichen Genitalien. Centralbl. f. Gyn., 1907, Nr. 381.
448. Verhandlungen des Internationalen Dermatologenkongresses in New York, 1908. (Mitteilung von Oppenheim u. a.)
449. Weber, A., Ueber das Vorkommen von Hefe im Urin. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 95, 1909.
450. Weinberg, Tumeurs à levûres. Bull. et mém. de la soc. anat., Sér. I, T. 6, 768, 1899.
451. Weis, Journ. of med. research., 1902, Nr. 67.
452. Weis, J. D., Four pathogenic torulae (Blastomyceten). Journ. of med. research., Vol. 7, 280—311, Nr. 3, 1902.
453. Wells, Gideon, Preliminary Report of a case of blastomycetic dermatitis. New York med. journ., 1898, p. 427. Journ. of the Amer. med. assoc., 1898, March.
454. — Case of Blastomycetic Dermatitis. New York med. journ. Vol. 67, 427, 1898.
455. Wernicke, Ueber einen Protozoenbefund bei Mycosis fungoides (?). Centralblatt f. Bakt., Bd. 12, 859, 1892.
456. Wilhelmi, A., Beiträge zur Kenntnis des Saccharomyces guttulatus. Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 4, 1898.
457. Will, H., Bemerkungen zu der Mitteilung von Casagrandi: Ueber die Morphologie der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., 1898, Nr. 9.
458. — Anleitung zur biologischen Untersuchung und Begutachtung von Bierwürze, Bierhefe, Bier und Brauwasser zur Betriebskontrolle sowie zur Hefereinzucht. München und Berlin, R. Oldenbourg.
459. Wlaeff, Sitzungsber. der anat. Gesellsch. in Paris, 9. Febr. 1902.
460. — Nature des blastomycètes pathogènes. Bull. et mém. de la soc. anat., Sér. I, T. 5, 766, 1899.
461. — Ueber die Rolle der Blastomyceten im Organismus. Intern. Kongreß f. Medizin in Paris 1900. Centralbl. f. pathol. Anat., Bd. 11, S. 16 u. 17.
462. — L'action des différentes tumeurs de l'organisme animal sur les blastomycètes. C. r. de la soc. de Biol., 1902, Nr. 12, p. 412—413.
463. Wlaeff & Weinberg, M., Examen histologique des tumeurs provoqués chez les animaux par des levûres virulentes. Bull. de la soc. anat. de Paris, 1899.
464. Wolbach, S. B., The life cycle of the organism of dermatitis coccidioides. Journ. of cut. and gen. ur. diseases, 1905, January.
465. Woltke, W. P., Ueber die therapeutische Bedeutung nichtpathogener Hefe. Medizinskoje Obosrenie, Bd. 69, 1908, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45.
466. Zenker, F. A., Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden, 1860—1861, S. 51.
467. Ziegler, Diskussion zu Wlaeffs Vortrag. Centralbl. f. pathol. Anat., Bd. 10, S. 16—17.
468. Zikes, H., Die Fixierung und Färbung der Hefen. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 31, 507, 1911.

Tafelerklärung.

Tafel I.

Fig. 1. Hautblastomykose des Menschen (Buschke): Ausstrichpräparat von Geschwürssekret; Färbung: Gram-Weigert, Gegenfärbung mit Bismarckbraun. Leitz Obj. Oelim. $^1/_{12}$, Ok. 3 (Vergr. ca. 800). Starke Kapselbildung um einzelne Hefen.

„ 2. Hautblastomykose des Menschen (Buschke): Epithelzellenbezirk; sprossende Hefenkolonie, welche zwischen den Epithelzellen liegt und dieselben auseinanderdrängt; eine Hefe anscheinend in einer Epithelzelle. Färbung nach Russel: Karbolfuchsin — Jodgrün. Hefen rot, Gewebe blaugrün. Vergr. wie bei 1.

„ 3. Hefen im Blut eines Meerschweinchens; eine Hefe in Sprossung. Färbung: Methylenblau-Eosin mit blauer Ueberfärbung; sehr intensive Färbung der accidentellen Membran. Vergr. Leitz Oelim. $^1/_{12}$, Kompensationsokular Nr. 4.

„ 4. Cornea des Meerschweinchens mit tiefem Hefeninfiltrat. Russelsche Färbung. Schwache Vergr.

„ 5. Lunge eines Meerschweinchens 3 Wochen nach subkutaner Impfung; zahlreiche tuberkelähnliche Hefeninfiltrate in der Pleura.

„ 6. Hautblastomykose auf dem Bauch eines Hundes. Impfung in die Haut neben dem Nabel: Ulcus, von dort aus rotzähnliche Infektion der Lymphgefäße und Lymphdrüsen mit Hefen. Aehnlichkeit mit dem natürlich beobachteten Pseudorotz bei Rindern und Pferden.

„ 7. Milz eines Hundes, der 9 Wochen nach subkutaner Impfung an ausgedehnter Hautblastomykose zugrunde ging. 2 Blastomykome in der Milz, sonst kein Herd in den inneren Organen.

Tafel II.

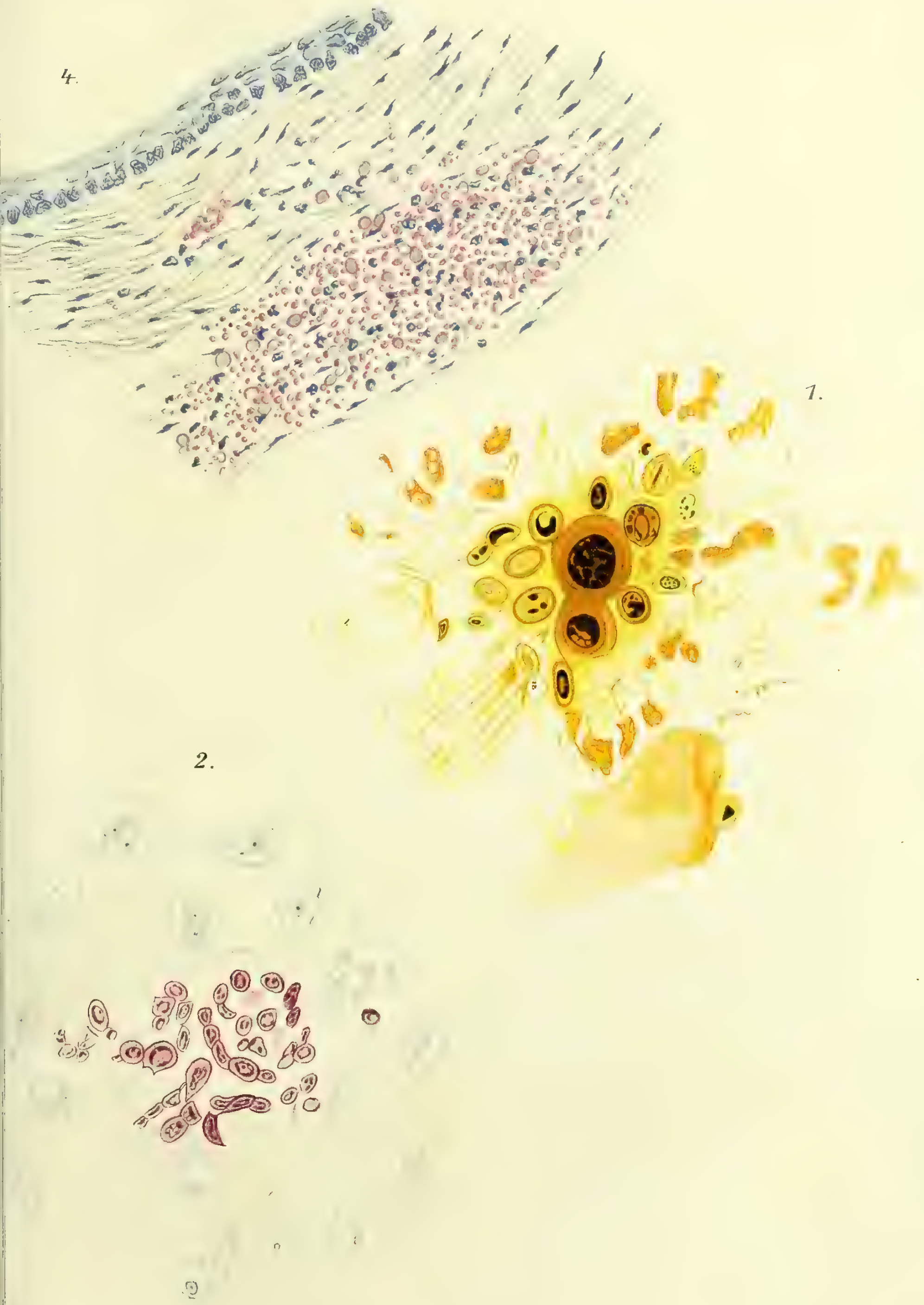
Fig. 8. Blastomykose der Nasenschleimhaut des Pferdes (japanischer Pseudorotz, aus Originalmaterial von Professor Tokishige von mir präpariert): Vergr. Zeiss Oelim. $^1/_{12}$, Kompensationsokular Nr. 4. Färbung: Gram-Weigert-Alaunkarmin: Hefen blau. Die dichten Hefenlager liegen in Mucosa und Submucosa, dringen nur vereinzelt ins Epithel. Im Gewebe kaum Reaktionserscheinungen.

„ 9. Hautblastomykose des Menschen (Buschke). Färbung nach Russel (cf. oben): Hefen stellen rote Pünktchen in kleinen Haufen dar, Gewebe blaugrün. Uebersichtsbild bei schwacher Vergr. Ausgedehnte entzündliche Infiltrate der Cutis und Tela subcutanea mit Abszeßbildung; auch intraepitheloide Abszesse. Starke unregelmäßige Epithelwucherung (etwas Schrägschnitt).



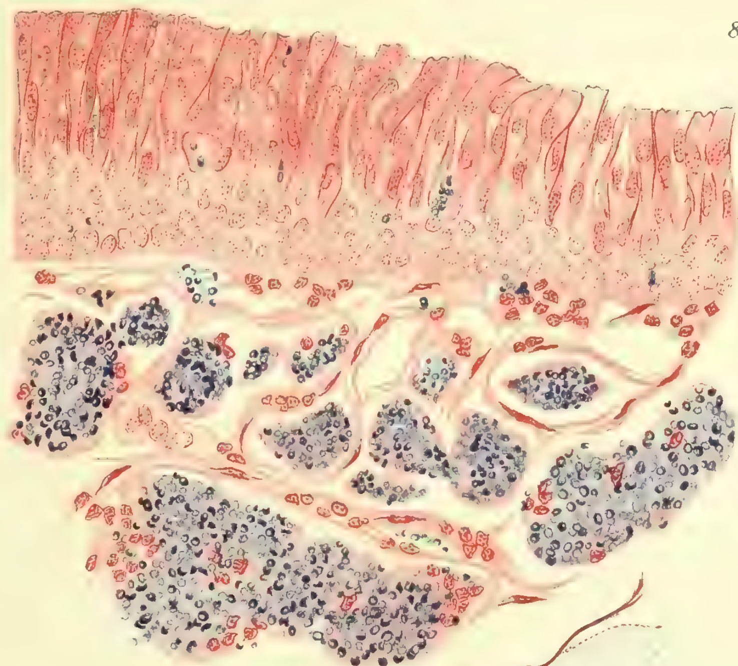
Erich Schulze gez.

Verlag von Gusta

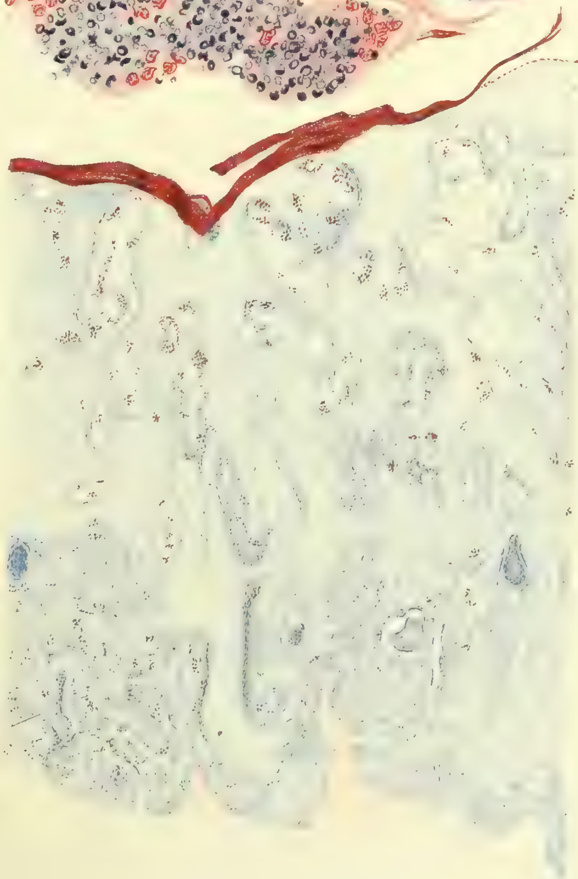


er in Jena.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



8.



9.

Erich Schulze gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena

III.

Die Sporotrichosen.

Die pathogenen Sporotrichen und die Sporotrichosen.

Von

H. Gougerot,

Professor agrégé an der medizinischen Fakultät der Universität Paris.

Mit 30 Figuren auf 2 Tafeln und im Text.

Die Sporotrichosen sind bei Menschen und Tieren vorkommende Infektionskrankheiten, die durch Pilze des Genus Sporotrichum hervorgerufen werden. Man unterscheidet folgende Arten: Sp. Schencki, Sp. Beurmanni (und seine Unterarten Sp. Beurmanni var. asteroides, Sp. Beurmanni var. indicum), Sp. Jeanselmei, Sp. Gougeroti, Sp. Dori. — Jeder der genannten Parasiten kann Urheber einer besonderen sporotrichotischen Erkrankung sein, die mit dem Namen des betreffenden Erregers bezeichnet wird. Es gibt also nicht eine einzige, sondern mehrere Sporotrichosen, unter welchen die Sporotrichose de Beurmann, oder die de Beurmann-Gougerotsche Krankheit (Bruno Bloch) die verbreitetste und auch die interessanteste Manifestation dieser Mykosen darstellt. Die Sporotrichosen verdienen sowohl in praktischer wie in theoretischer Beziehung die allergrößte Beachtung.

Praktische, prognostische, ökonomische und therapeutische Bedeutung der Diagnose der Sporotrichose.

Die praktische Seite dieser Frage ist in erschöpfender, mustergültiger Weise von Professor L. Landouzy (Presse médicale, 1909, Nr. 89) behandelt worden. Er schreibt:

„Diese Krankheit ist vor dem Erscheinen der Arbeiten von de Beurmann & Gougerot mit Tuberkulose oder Syphilis verwechselt worden. Unter solchen Umständen mußte der Kranke alle Folgen tragen, die sich aus einer irrtümlichen Diagnose, einer falschen Prognose und einer ungeeigneten Therapie ergaben. . . .

„Wurde die Krankheit als Tuberkulose diagnostiziert, so sah sich der Kranke zur Untätigkeit und in diätetischer Beziehung oft zur Uebereernährung verurteilt; immerhin versuchte man es in solchen Fällen, wenn auch ohne besondere Hoffnung auf Erfolg, mit der Anwendung örtlicher topischer Mittel. Da aber auch die wirksamsten Substanzen dieser Gruppe versagten, wurde der Kranke seinem Schicksal überlassen und die Krankheit verschlimmerte sich allmählich. Trat aber zufällig unter dem Einfluß einer Behandlung mit Jodtanninpräparaten Heilung ein, so sah man trotzdem der weiteren Zukunft des Patienten mit Sorge entgegen, da er auf Grund des überstandenen vermeintlichen

tuberkulösen Prozesses leicht einer anderen bacillären Infektion zum Opfer fallen konnte.

„War hingegen eine Syphilis diagnostiziert worden, so nahm das Leiden trotz der Anwendung von Quecksilberpräparaten seinen unheilvollen Verlauf und der Kranke mußte sich glücklich schätzen, wenn der Arzt nach der alten Methode das Quecksilber mit Jod kombinierte und die Geschwüre unter dem Einfluß dieser Behandlung heilten; immerhin wurde der Patient auch in solchen Fällen mit wenig guten Aussichten für seine Zukunft entlassen, indem das Auftreten syphilitischer Manifestationen in späterer Zeit befürchtet werden mußte.

„In der Tat bedeutet die richtige Diagnose der Sporotrichose unter irgendeiner ihrer Erscheinungsformen zugleich ihre Heilung, da wir in den Jodpräparaten ein unfehlbares Spezifikum für ihre Behandlung besitzen. Unter solchen Umständen kann der Patient über seine Zukunft vollständig beruhigt werden, zumal die Sporotrichose, mit wenigen Ausnahmen, keine schwere Infektionskrankheit darstellt. Aus dem Gesagten ergibt sich, welche großen Dienste de Beurmann & Gougerot durch ihre Studien über diese Mykose der Klinik geleistet haben. Durch ihre Arbeiten haben wir den gesamten Symptomenkomplex der Krankheit kennen gelernt; diese Arbeiten haben uns in der Methode der „Culture à froid“ (Kultur bei Zimmertemperatur), die den Namen dieser Autoren trägt, ein weiteres diagnostisches Mittel an die Hand gegeben, das äußerst leicht ausführbar ist und sicher zum Ziele führt. Das Verfahren ist von Gougerot noch weiterhin verbessert worden, indem er empfahl, den Eiter auf die trockene Wand des Kulturgefäßes auszustreichen, wodurch die Diagnose schon am 3., ja sogar bereits am 2. Tage möglich wird. Die Entdeckung der Serumdiagnose der Sporotrichose durch Widal & Abrami bedeutet eine weitere Bereicherung unserer klinischen Mittel zur raschen Erkennung der Krankheit. Dadurch ist die klinische und bakteriologische Diagnose der Sporotrichose jedermann zugänglich geworden. . .

„Eine Verkennung der Krankheit heißt den Kranken Wochen und Monate seinen Schmerzen und der Untätigkeit überlassen, einen Arbeiter, einen Vater, eine Familienstütze an das Spital fesseln. Ein solcher Unglücklicher muß in vielen Fällen samt seiner Familie der öffentlichen Unterstützung zur Last fallen, während bei richtiger Stellung der Diagnose seine Heilung im Verlaufe von 1—2 Monaten bewerkstelligt worden wäre.

„Von diesem Standpunkte aus bietet die Beobachtung von Ravaut & Civatte und diejenige von Moure besonderes Interesse. In dem Falle von Ravaut & Civatte handelte es sich um eine Frau, die für tuberkulös gehalten wurde und seit 7 Monaten das Bett hüten mußte, ohne arbeiten zu können. Die Krankheit verschlimmerte sich immer mehr. Später wurde die richtige Diagnose gestellt und nach einem Monat war die Kranke geheilt.

„Der von Moure mitgeteilte Fall betraf einen Kranken, der seit 3 Jahren von Spital zu Spital geschickt worden war; er hatte vier Operationen durchgemacht, seine Sporotrichose entwickelte sich aber ungeachtet dessen weiter und man schlug ihm zuletzt die Amputation einer Extremität vor. Sobald aber die Diagnose Sporotrichose gestellt war und die Jodtherapie eingestellt wurde, heilte die Krankheit innerhalb 6 Wochen ohne operativen Eingriff. Solche Fälle finden sich zahlreich in der Literatur*)**).

---

*) Wir führen hier die 3 Fälle von Duque (Havana) an, um zu zeigen, welche nicht wieder gut zu machenden Folgen eine Verkennung der Sporotrichose nach sich ziehen kann. Bei dem ersten und zweiten Kranken wurde eine doppelseitige Amputation der Oberschenkel vorgenommen, bei dem dritten Patienten eine Amputation des Vorderarmes. Trotz dieser Verstümmelungen nahm die Krankheit ihren weiteren Verlauf und heilte erst unter Anwendung von Jodpräparaten.

**) Der einfache Verdacht auf Sporotrichose kann schon genügen, um die Krankheit der Heilung entgegenzuführen. In dieser Beziehung hat uns Dr. du Cazal, Chefarzt am Hospital in Monaco, neulich zwei besonders instruktive Fälle mitgeteilt. „Der erste Kranke, schreibt uns Dr. du Cazal, befand sich bereits im Spital, als ich im Oktober 1907 den ärztlichen Dienst übernahm. Mein Vorgänger erklärte mir, es handle sich um einen moribunden, mit tuberkulösen Geschwüren behafteten Patienten, und weil nach seiner Ansicht keine Hoffnung mehr vorhanden war, so hielt er sich bei der Visite an dem Bette dieses aufgegebenen Kranken nicht weiter auf. Da ich bei der Untersuchung am folgenden Tage an den Lungen des Kranken nichts Pathologisches feststellen konnte, dachte ich an das Bestehen einer sporotrichotischen Affektion und verordnete Jodkali.

Theoretische Bedeutung der Sporotrichose.

Durch die Arbeiten von de Beurmann und Gougerot über die Sporotrichose hat die allgemeine Pathologie der Mykosen eine bedeutsame Förderung erfahren.

Früher galten die Mykosen als seltene Kuriositäten, denen keine allgemeine Bedeutung zukomme, und trotz der Untersuchungen von Roger waren unsere Kenntnisse von dieser Gruppe von Infektionskrankheiten so unvollkommene, daß sie den bakteriellen Infektionen gegenüber gestellt wurde. Seitdem man aber angefangen hatte, den Sporotrichosen in systematischer Weise nachzuforschen, häuften sich die Fälle immer mehr. „Das Studium der Sporotrichosen durch de Beurmann & Gougerot hat eine neue Aera in der Geschichte der Mykosen eröffnet und eine Häufigkeit ihres Vorkommens gezeigt, die früher nicht vermutet wurde. . . ." — Dank unseren fortgesetzten Arbeiten über die Parasitologie und Biologie der Sporotrichen, über die Symptomatologie, die Diagnose und die Therapie der Sporotrichose, über die pathologische Anatomie und die experimentelle Reproduktion der mykotischen Läsionen, über die allgemeine Aetiologie und Pathogenese der Mykosen; dank ferner der Entdeckung der agglutinierenden und komplementbindenden Eigenschaften der sporotrichotischen Sera durch Widal & Abrami und dank endlich der Arbeiten von Bruno Bloch sind uns heute die mykotischen Infektionen und namentlich die Sporotrichosen in allen ihren Einzelzügen bekannt und unsere Kenntnis darüber steht gegenwärtig in keiner Weise hinter derjenigen zurück, die wir von den am längsten bekannten und am besten erforschten bakteriellen Infektionen besitzen.

Aus allen diesen Arbeiten geht hervor, daß die bakteriellen und die sporotrichotischen Infektionen nicht grundsätzlich voneinander geschieden, sondern nebeneinander gestellt werden müssen, und speziell unsere Arbeiten haben gezeigt, daß zwischen den beiden Formen nur Unterschiede gradueller Natur und solche mit Bezug auf gewisse Einzelheiten bestehen, daß aber im allgemeinen die Aehnlichkeit bis zur Identität gehen kann, namentlich im Hinblick auf das klinische Bild und die pathologische Anatomie, die Parasitologie, die experimentelle Infektion, die Aetiologie und die Pathogenese, die Serumdiagnose usw. (siehe Brouardel & Gilbert, Traité de medecine, Fasc. IV, 1910).

Durch das Studium der Sporotrichose ist nicht nur die allgemeine Pathologie der Mykosen gefördert und erweitert worden, sondern es hat sich dabei zugleich die Gelegenheit geboten, neue Mykosen aufzufinden. So haben neulich Ravaut & Pinoy bei ihren Arbeiten über die Sporotrichose eine neue Varietät der Diskomykosen entdeckt, die von Gougerot & Caraven als eine Mykose, „die Hemisporose", charakterisiert wurde, verursacht durch Pilze des Genus Hemispora stellata. Ferner haben de Beurmann, Gougerot & Vaucher eine Varietät der Oidiomykose festgestellt, welche durch einen neuen Parasiten hervorgerufen wird: das Oidium cutaneum. Gougerot hat in den Präparaten von Carougeau den Erreger einer exotischen Krankheit (nodosités juxtaarticulaires) entdeckt, den er als Discomyces Carougei bezeichnete. Balzer, Burnier & Gougerot haben in einem Falle von Parendomykose einen neuen Parasiten gefunden, den Parendomyces Balzeri, und den gleichen Autoren gelang es, aus vegetativen Läsionen das Mycoderma pulmoneum zu züchten, als neues Beispiel einer Dermatomykose. Endlich hat Bruno Bloch in Basel aus menschlichen Krankheitsprodukten einen neuen Pilz gezüchtet, das Mastigocladium Blochii, und Potron & Noisette entdeckten einen neuen Parasiten, den Vuillemin Acremonium Potronii benannte usw.

Mit der Erweiterung und der Vervollständigung unserer Kenntnisse über die mykotischen Infektionen hat die Zahl der zur Beob-

---

Sechs Wochen später wurde der Patient geheilt entlassen. Der zweite Kranke trat bei mir im vorigen Winter ein und gab an, daß ihm Quecksilbereinspritzungen ohne Erfolg gemacht worden seien. Ich schloß natürlich daraus, daß sein Arzt ihn als Syphilitiker betrachtete. Ich erkannte jedoch bald die Krankheit als eine Sporotrichose und verordnete Jodbehandlung, die vollen Erfolg hatte."

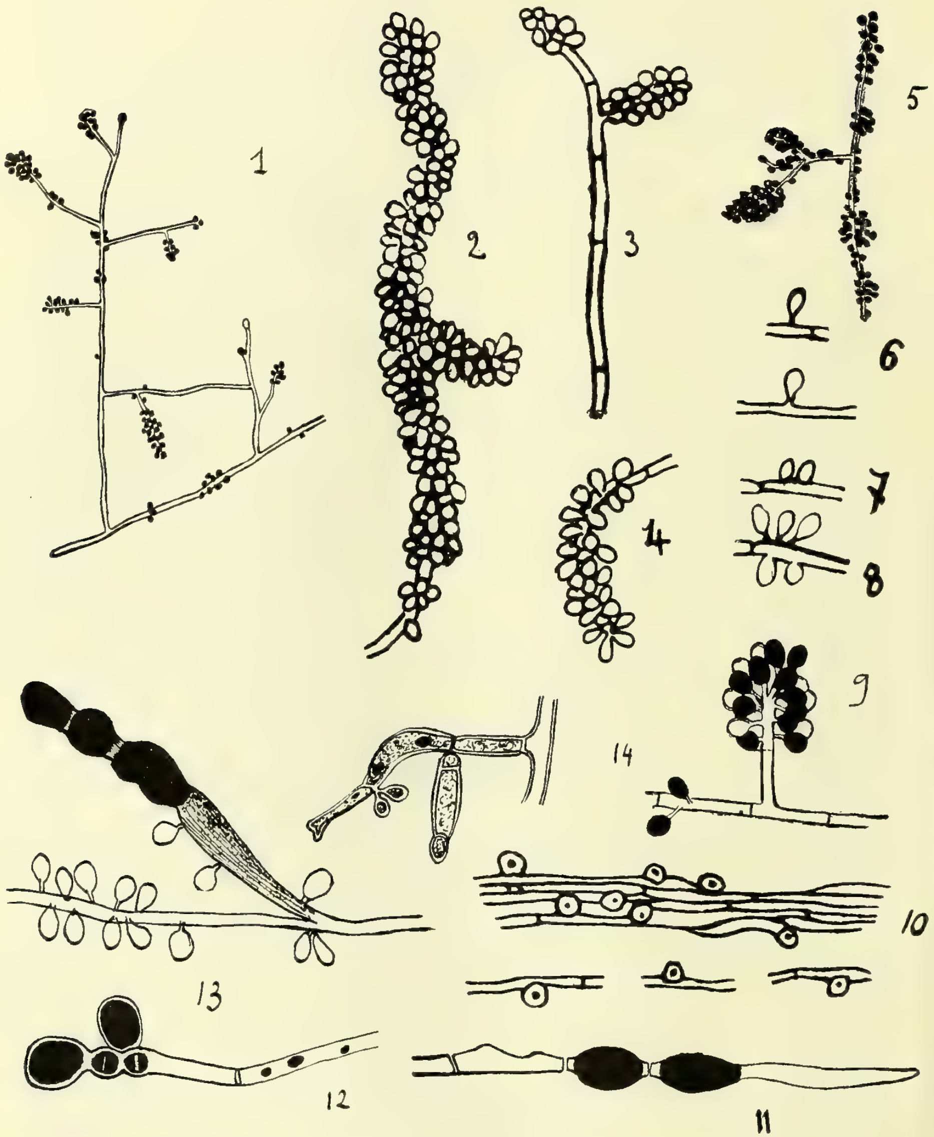


Fig. 1. Sporotrichum Beurmanni Matruchot und Ramond 1905.

1 Junger fadenbildender und sporentragender Hyphenzweig. (Nach Gougerot und nach Matruchot.) 2, 3, 4 u. 5 Aelterer sporenreicher Hyphenzweig. Die Sporen bilden um den Faden eine Art Scheide und am Ende desselben einen Knäuel. 6 Birnenförmige Spore, die mit dem Faden durch einen kurzen Stiel verbunden ist. 7 Ungestielte Spore, mit breiter Insertion dem Faden ansitzend. 8 Beide Arten von Insertionen am gleichen Faden. 9 Gruppe von Sporen am Ende eines kurzen Konidienträgers. 10 Chlamydosporen, welche entweder an isolierten Fäden oder, was häufiger ist, an einem Hyphengeflecht sitzen. 11 Chlamydosporen im Innern eines Fadens. 12 Zwei Chlamydosporen am Ende eines Fadens. 13 Dauerformen von gewissen seitlich verzweigten Fäden, welche aus einem spindelförmigen Mycelfaden, der an seinem Ende eine Art Kette von Chlamydosporen trägt, entstanden sind. Am Faden sieht man gestielte Sporen. 14 Dauerformen, Seitenfaden im Zustande der Involution.

achtung gelangten Fälle stetig zugenommen und ihre praktische Bedeutung ist immer mehr zur Anerkennung gelangt: „Das Studium der Sporotrichose endlich war es, welches den solange vernachlässigten Mykosen den ihnen gebührenden Platz in der Pathologie verschaffte."

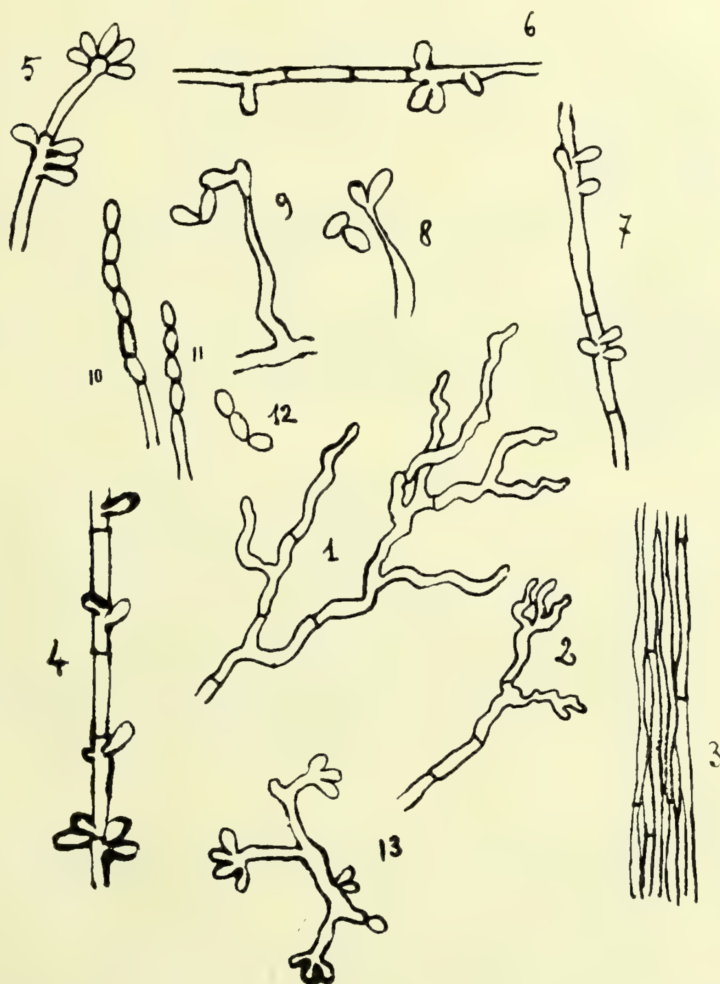


Fig. 2. Sporotrichum Schencki (Hektoen und Perkins) de Beurmann und Gougerot 1906.

1 u. 2 Sterile Abschnitte des Myceliums, welches unregelmäßig geschlängelte Fäden zeigt. 3 Steriles Mycelium in Form eines Hyphengeflechts. (Nach Matruchot.) 4, 5 u. 6 Mycel mit Konidienbildung (nach Hektoen und Perkins). Gestielte und ungestielte Sporen. 7 Normale Konidienbildung, zeigend die isoliert entstandenen und regellos auf dem Hyphenfaden verstreuten Sporen. 8 Beginn einer straußförmigen Konidienbildung. 9, 10 u. 11 Atypische Konidienbildung, welche zum Entstehen von unregelmäßigen Sporenketten führte. (Nach Matruchot.) 12 Eine Kette von drei Sporen, die sich von der gesamten Kette losgelöst hat. (Nach Matruchot.) 13 Konidienknospung am jungen Mycel. (Nach Schenck.)

Geschichtliches.

Zusammenfassende Uebersicht über den gegenwärtigen Stand der Frage.

Unsere Kenntnis über die Sporotrichose ist noch ganz jungen Datums*). Die Krankheit war bis vor einigen Jahren selbst dem Namen nach vollständig unbekannt und erst durch unsere, in Gemeinschaft mit DE BEURMANN im Jahre 1906 ausgeführten Arbeiten, die von allen Seiten Bestätigung erfuhren, wurde die theoretische und praktische Bedeutung dieser Mykose ins volle Licht gesetzt.

1898—1906.

Das erste beschriebene Sporotrichum ist der in den Vereinigten Staaten von SCHENCK entdeckte Pilz, der von SMITH im Jahre 1898 studiert und identifiziert wurde. Von HEKTOEN & PERKINS im Jahre 1890 als Sporothrix Schencki benannt, haben wir im Jahre 1906 für den Erreger die Bezeichnung Sporotrichum Schencki und im Jahre 1906 für die durch ihn verursachte Krankheit die Benennung Sporotrichose von SCHENCK vorgeschlagen. Bis zu dieser Zeit bestanden nur die beiden Beobachtungen von SCHENCK und von HEKTOEN & PERKINS in Nordamerika. Der so oft zitierte Fall von BRAYTON ermangelte der bakteriologischen Kontrolle und er kann deshalb den zwei vorangehenden Beobachtungen nur auf Grund von klinischen Analogien angereiht werden. In allen diesen Fällen hatte der Parasit, welcher durch eine Verletzung am Finger in den Organismus eingedrungen war, an der Eintrittsstelle ein ulzerösen „Schanker" erzeugt, und gelangte nun längs der Lymphbahnen des Armes in die Axillardrüsen, wo er zu entzündlichen Prozessen Anlaß gab. Es bildete sich eine aszendierende gummöse Lymphangitis mit kleinen kalten Abszessen in Form von Knoten, welche öfters die Haut perforierten und sich nach außen entleerten.

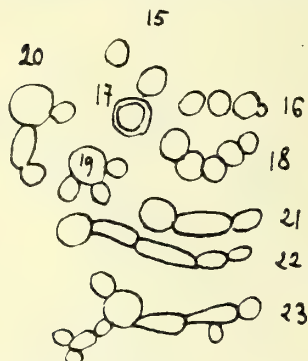


Fig. 3. Sporotrichum Beurmanni. Pleomorphismus: „Blastomycet". Hefeform des Sporotrichum Beurmanni (GOUGEROT).

15 Isolierte Formen. 16 Knospende Formen. 17 Große Form mit dicker Zellwand (Dauerform?). 18 Kette von runden Formen. 19 Sternförmige Knospung.

20, 21, 22 u. 23 Uebergang der Hefeform in die sporenhaltige Fadenform. 20 Knospende Hefeform. 21 u. 22 Ovoide Form, den Beginn des Fadens darstellend. 23 In Entwickelung begriffene Fadenform. die noch durch Seitenknospung runde Hefeformen bildet.

Das zweite beschriebene Sporotrichum ist der von DE BEURMANN & RAMOND in Paris im Jahre 1903 im Laboratorium von SABOURAUD gezüchtete Pilz, welcher von MATRUCHOT & RAMOND näher studiert und unter dem Namen Sporotrichum Beurmanni identifiziert wurde. Die durch diesen Schmarotzer verursachte Mykose wurde von uns 1906 als die DE BEURMANNsche Sporotrichose

*) Vielleicht wurden früher unter anderem Namen Parasiten als Erreger von Krankheiten diagnostiziert, die man heute zu den Sporotrichen rechnen würde. Das gilt wohl z. B. von jenem ganz vereinzelt gebliebenen, von AUCHÉ & LE DANTEC beobachteten Fall einer aszendierenden Lymphangitis, wo als ätiologisches Agens von FAYOD ein als Botrytis pyogenes bezeichneter Parasit angegeben wird. (Arch. de méd. expérim., 1894, p. 853). Da die Kulturen dieses Pilzes inzwischen eingegangen sind, so ist natürlich ein definitives Urteil darüber jetzt unmöglich. Wir würden aber dazu neigen, diesen Parasiten zu den Sporotrichen zu zählen, und zwar als Repräsentanten einer besonderen Art: des Sporotrichum pyogenes (FAYOD 1894) GOUGEROT 1910.

bezeichnet. Diese Mykose, deren häufiges Vorkommen durch unsere Arbeiten aus den Jahren 1906—1908 erwiesen worden, war bis zu dieser Zeit bloß durch eine einzige Beobachtung vom Jahre 1903, die sogen. „Sporotrichose gommeuse disséminée non ulcereuse", vertreten. Ende 1910 lagen bereits 200 Fälle dieser Mykose vor, welche die meisten Autoren mit BRUNO BLOCH die DE BEURMANN-GOUGEROTsche Krankheit nennen.



Fig. 4. Sporotrichum Beurmanni Varietas asteroides (SPLENDORE), DE BEURMANN und GOUGEROT 1910.

1—6 Kulturformen des Parasiten. Der Parasit zeigt dieselbe Struktur wie das Sp. Beurmanni, mit Ausnahme der ungleichmäßigen Größe der Sporen und der ovoiden, spindelförmigen Gestaltung vieler dieser Gebilde. 1 Ein Faden. 2 Sporenkranz am Faden. 3 Sternförmiger Strauß von spindelförmigen Sporen am Ende eines Fadens; einige Sporen in der Zweizahl zusammenhängend. 4 Eiförmige Sporen, welche den Uebergang zwischen den mehr kugeligen (5 und 6) und den gewöhnlichen spindelförmigen (3) Sporen bilden.

7 und 8 Parasit im Tierkörper. Asteroide Form von Splendore. (Nach GOUGEROT; Präparat von SPLENDORE.)

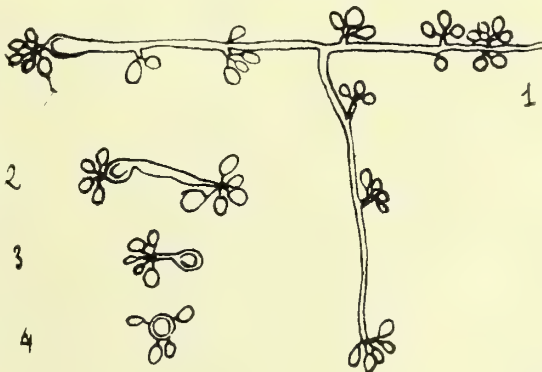


Fig. 5. Sporotrichum Jeanselmei BRUMPT und LANGERON 1910. (Dieser Parasit ist morphologisch mit dem Sp. Beurmanni identisch.) 1 Gewöhnliche fadenbildende und sporentragende Formen. 2 und 3 Kurze fadenbildende und sporentragende Formen aus einer Spore entstanden. 4 Spore, aus der sich neue Sporen direkt entwickelt haben. (Nach BRUMPT und LANGERON.)

Das dritte Sporotrichum betrifft den von DOR in Lyon im Jahre 1906 gezüchteten und studierten Parasiten, welcher von uns die Bezeichnung Sporotrichum Dori erhielt. Die DORsche Sporotrichose ist bis jetzt nur durch diesen einzigen Fall vertreten (Sporotrichose à grands abcès multiples disséminées). Die Infektion trat infolge einer Verletzung der Pharynxschleimhaut durch eine

Nadel ein. Es entstand zuerst ein Cervicalabszeß, worauf eine allgemeine Verbreitung des Parasiten auf dem Blutwege eintrat, mit Bildung zahlreicher kalter subakuter Abszesse, welche bis zu 500 g Eiter enthielten.

Diese vereinzelten Beobachtungen gerieten zum Teil im Laufe der Zeit in Vergessenheit oder wurden vollkommen ignoriert. Durch unsere erste Arbeit, welche im Jahre 1906 in den „Annales de Dermatologie" erschien, wurden diese Befunde zusammengefaßt und wieder zur allgemeinen Kenntnis gebracht. Jene Arbeit enthielt eine Charakteristik der 3 genannten Sporotrichosefälle und lieferte zugleich die ersten exakten Studien über diese Mykosen.

1906 bis März 1907.

„Die oben erwähnte Arbeit, welche sich auf zwei neue Beobachtungen stützte, wurde bald durch eine diagnostische und eine vergleichende Studie über die Sporotrichosen und die verwandten Mykosen ergänzt. Diese Studie zeigt das relativ häufige Vorkommen der Sporotrichosen, kennzeichnete die am häufigsten vorkommende klinische Form, die „Sporotrichose gommeuse disséminée", und beschrieb ihre drei klinischen Erscheinungsformen. Im ferneren wurde in dieser Arbeit die Sporotrichose von der Syphilis, mit welcher sie bis dahin verwechselt

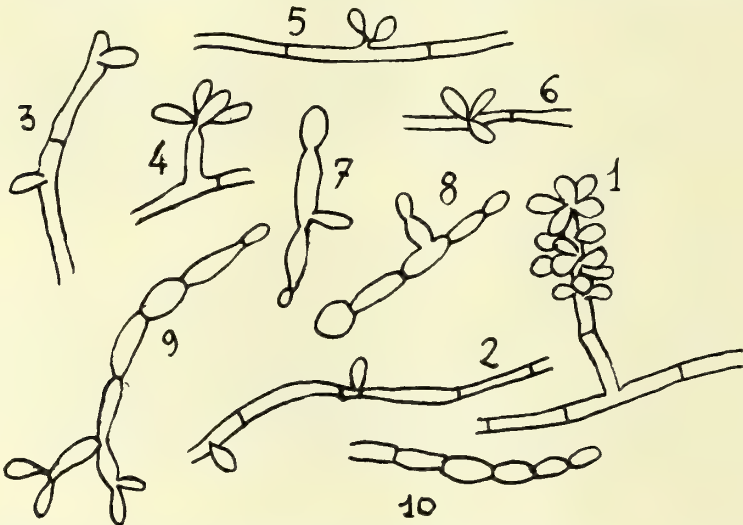


Fig. 6. Sporotrichum Gougeroti Matruchot 1907—1910. (Vergr. 880.) 1—6 Gewöhnliche fadenbildende und sporentragende Formen. 1 Fruktifikation an einem der Luft ausgesetzten und mit Sporen reich besetzten Abschnitt des Hyphenzweigs. 2 und 3 Isolierte Abschnitte des Mycels mit weniger reichlichen Sporen. Gestielte und ungestielte Konidien. 4, 5 und 6 Straußförmige Konidienbildung. 7, 8 und 9 Knospung der hefeförmigen Konidien. 10 Torulaform des Myceliums. (Nach Matruchot.)

worden war, abgegrenzt und wir führten darin alle Momente an, die den Verdacht auf Sporotrichose rechtfertigen und die uns in unserem dritten Fall ermöglicht hatten, die richtige Diagnose zu stellen. In dieser Arbeit findet sich eine zusammenfassende Uebersicht über die botanische Seite der Frage und sie enthält zugleich ergänzende Beiträge zur Bakteriologie des Sporotrichum Beurmanni. Wir gaben die höchst einfache Methode der „Culture à froid" an, die gegenwärtig als klassisch gelten kann und Gemeingut aller geworden ist, die sich mit der Sporotrichose befassen. Von uns stammt auch die Methode der Kultur auf trockenen Objektträgern (culture sur lames sèches), mittels deren die Identifizierung des Erregers leicht und rasch ausgeführt werden kann. Wir stellten die histologische Struktur des Sporotrichum fest und zeigten dabei, daß der Parasit im Eiter und im Gewebe in Form kurzer ovulärer Gebilde auftritt. Ferner war es uns gelungen, die menschlichen Läsionen, d. h. die metastatischen Gummen, experimentell zu reproduzieren. Die Aetiologie der Krankheit ist von uns in den meisten Punkten klargelegt worden und wir

konnten in dieser Beziehung noch einige neue Momente hinzufügen. Wir wiesen das Vorkommen des Sporotrichum in der Natur nach und zeigten die Möglichkeit einer Infektion durch die Haut. Wir ermittelten aber auch dabei, daß eine Infektion auf dem Wege des Verdauungstraktus stattfinden kann, was wir 1907 definitiv beweisen konnten. Wir zeigten endlich die spezifische Beeinflussung der Krankheit durch die allgemeine und lokale Anwendung von Jodpräparaten und wiesen eindringlich darauf hin, wie wichtig es in prognostischer und therapeutischer Beziehung ist, eine richtige Diagnose der Sporotrichose zu stellen, da der Kranke dadurch von der Furcht, der Syphilis oder der Tuberkulose anheimzufallen, befreit wird. Unsere ersten im Jahre 1906 erschienenen Arbeiten gaben also eine vollkommen abgeschlossene Darstellung der Sporotrichose, sowohl was die klinische und diagnostische Seite der Frage anbetrifft, wie in botanischer und bakteriologischer, histologischer und experimenteller, ätiologischer und pathogenetischer, prognostischer und therapeutischer Beziehung.

„Am 3. Januar 1907 haben wir der Dermatologischen Gesellschaft die Resultate unserer Untersuchungen bekannt gegeben und das Belegmaterial, die Kulturen und die anatomischen Präparate, demonstriert. Am gleichen Tage zeigten wir die ersten Fälle von Hautsporotrichose (Sporotrichoside dermique), die mit großen Abszessen und Lymphangitis einhergingen, und am 7. März konnten wir der gleichen Gesellschaft den ersten Fall von ulzeröser Sporotrichose vorstellen". In der „Tribune médicale" vom 26. Januar und 2. Februar 1907 verglichen wir die Sporotrichose mit den verwandten Mykosen, und am 1. März veröffentlichten wir in den „Annales des maladies vénériennes" eine vergleichende Studie über Sporotrichose und Syphilis und besprachen die Differentialdiagnose beider Krankheiten.

Das waren unsere ersten Untersuchungen, die sich auf die einzig zu dieser Zeit bekannten Fälle von Sporotrichum Beurmanni stützten.

Diese Untersuchungen wurden von allen Forschern bestätigt, und „wenn einzelne auch vergessen hatten, unsere Resultate zu erwähnen, so haben doch die meisten Autoren diesen Befunden die ihnen gebührende Beachtung geschenkt". Die Lehre von der spezifischen ätiologischen Rolle der Sporotrichose wurde durch folgende fundamentale Tatsachen gestützt: 1) Die stets gelungene Reinzüchtung eines bis dahin unbekannten Pilzes aus allen Läsionen. 2) Den Befund von kurzen Formen des Parasiten im Eiter und in den Läsionen. 3) Die spezifische histologische Struktur des Sporotrichoms. 4) Die Möglichkeit der experimentellen Reproduktion der metastatischen Gummen bei Meerschweinchen und Ratten mittelst der aus menschlichen Läsionen gezüchteten Parasiten. 5) Die rasche Heilung der Krankheit unter Jodkaliumbehandlung.

Diese Grundlagen der Lehre von der Spezifität der Sporotrichen werden gegenwärtig von keiner Seite mehr bezweifelt; zu der damaligen Zeit war es aber eine Notwendigkeit, die einzelnen Thesen zusammenzufassen und eindringlich hervorzuheben, um den allgemein herrschenden Unglauben in dieser Beziehung zu besiegen. „Denn man hatte uns ein allzu dreistes Vorgehen vorgeworfen, da wir es gewagt hatten, die beiden Grundsäulen der Dermatologie, die Syphilis und die Tuberkulose, anzutasten."

März 1907 bis 1908.

Nach diesen 4 ersten Fällen häuften sich bald die Beobachtungen seitens französischer und ausländischer Autoren, die unsere Arbeiten bestätigten und ergänzten. Danlos & Deroye, Lesné & Monier-Vinard, Gaucher, Lutz & Splendore usw., sowie Verf. und de Beurmann brachten neue Beobachtungen. In unserer ersten Arbeit vom Jahre 1906 war diese Mykose in klinischer und diagnostischer, bakteriologischer und botanischer, in anatomischer und experimenteller, in ätiologischer und pathogenetischer Beziehung studiert worden. Die verschiedenen Kapitel dieser Arbeit wurden bald durch ausgedehnte Untersuchungen von mir und de Beurmann vervollständigt.

„Unsere 2. Arbeit, welche in den „Annales de Dermatologie" 1907 erschienen war, brachte eine Beschreibung der tuberkuloiden Form der Krankheit sowie Angaben über die pathologische Anatomie der Läsionen. Sie bildete somit eine Vervollständigung der in der ersten Arbeit vom Jahre 1906 enthaltenen Studie über die Gummenbildung, schilderte im ferneren die nodulären und diffusen Formen, verfolgte Schritt für Schritt die Entwickelung der Läsionen und verglich dieselben mit anderen entzündlichen Prozessen, namentlich mit solchen, die auf syphilitischer, tuberkulöser oder anderweitiger bakterieller Basis beruhen. Diese Arbeit lieferte einen Beitrag zur allgemeinen pathologischen

Anatomie der Infektionskrankheiten; denn da der mykotische Prozeß nur langsam verläuft und nie zur Nekrose führt, so ist dabei Gelegenheit geboten, den ganzen Gang der chronischen Entzündung zu verfolgen und alle Entwickelungsstadien des Prozesses, wie sie sich vom Beginn des reaktiven Vorganges bis zur vollendeten Reifung der Infiltrationen abspielen — Gefäßentzündungen, Arteritiden, Phlebitiden, Kapillaritiden, Infiltrate und Riesenzellen usw. — kennen zu lernen. Diese Studie hat die Histogenese des Follikels und der Riesenzellen erweitert und gefördert. Sie zeigte sämtliche Stadien der nodulären Prozesse und bewies, daß die Sporotrichose im allgemeinen keine spezifische anatomische Form besitzt, sondern daß jedem Prozesse ein bestimmter spezieller Charakter zukommt. Dadurch liefert diese Arbeit einen nicht zu unterschätzenden Beitrag zur allgemeinen pathologischen Anatomie der Entzündung. Ferner gestattete uns diese Arbeit vom Standpunkte der speziellen pathologischen Anatomie der Mykosen ein für die ganze Gruppe der Mykosen gemeinsam geltendes spezifisches Strukturbild zu entwerfen. Dieses Bild offenbart sich in der von Gougerot & Caraven aufgestellten Gruppe der Hemisporose, in der Parendomykose (früher Blastomykose) von Queyrat & Laroche und in der von de Beurmann & Gougerot, Vaucher neu aufgestellten Gruppe der Oidiomykosen (früher Blastomykosen). Man erkennt dieses Formbild in dem von Buschke beobachteten Falle von Saccharomykose, sowie in einigen Fällen von tiefliegenden nodulären Trichophytien, die von Maiocchi beobachtet wurden; Darier & Hallé beschreiben in einem Falle eines nodulären intrakutanen Favus die gleichen Verhältnisse. Die Kontrolluntersuchungen von Gougerot & Vaucher über die durch Fremdkörper hervorgerufenen nodulären Bildungen haben gezeigt, daß dieser Mykosetypus mit seinen 3 Zonen auf Spezifität keinen Anspruch erheben darf, weil man solche Bildungen auch bei den Resorptionsknötchen im Gefolge von Fremdkörpern entstehen sieht.

„Unsere 3. Arbeit, welche dem medizinischen Kongresse in Paris am 1. Oktober 1907 vorgelegt und in der „Tribune médicale“ vom 2. November veröffentlicht wurde, behandelt in erschöpfender Weise die Aetiologie und die Pathogenese der Sporotrichosen, und zeigt das saprophytische Vorkommen des Sporotrichum in der Natur, sowie seine Resistenz gegen äußere Einflüsse. Diese Tatsachen wurden im Jahre 1908 durch die von Gougerot gemachte Entdeckung eines wilden Sporotrichum Beurmanni in den französischen Alpen bestätigt. Gelegentlich dieses Befundes ist erwiesen worden, daß die wilden Pilze, die ursprünglich nicht pathogen sind, vermittels Passage durch den Körper von Ratten eine Virulenz erlangen können, die zum mindesten nicht geringer ist als diejenige, welche die aus menschlichen Krankheitsprodukten isolierten Erreger zeigen. (Soc. méd. des Hop., 1908, Nr. 37, p. 733.) In dieser dritten Arbeit fanden sich Angaben über den Modus der Infektionen und über die Mannigfaltigkeit der die Infektion bedingenden Momente. Die Infektion kann von der Haut aus stattfinden. Das geht aus unseren klinischen und experimentellen Untersuchungen hervor und diese Tatsache wird zugleich durch die Beobachtung einer zufälligen Infektion beim Menschen bewiesen, über welchen Fall Sicard & Gougerot im Jahre 1908 berichtet haben. Die Eintrittspforte kann auch in den Schleimhäuten gelegen sein und die Infektion durch die Nahrungsaufnahme vermittelt werden. Eine solche Uebertragungsmöglichkeit ist sowohl in vivo wie in vitro experimentell mehrfach nachgewiesen worden. Die Pilze können aber auch in den Organismus ohne Vermittelung einer äußeren Verletzung der Haut eindringen. In solchen Fällen ist der Primäraffekt auf eine kleine akneiforme Pustel beschränkt. Unsere dritte Arbeit beschäftigt sich endlich mit dem Verlauf der Infektion und ihrer Verbreitung auf dem Wege der Blut- und Lymphgefäße.

Diese Arbeit wurde in den Jahren 1907, 1908 und 1909 durch mehrere Nachtragungen ergänzt, in welchen unter anderem die Bedeutung des Saprophytismus der Sporotrichen auf den Schleimhäuten, die Rolle der Keimträger vom ätiologischen, prophylaktischen und therapeutischen Standpunkte, der Wert der Komplementbindungsreaktion und die Erscheinung der Sensibilisierung und der Anaphylaxie bei der Sporotrichose sowie die Anpassung des Milieus an den Keim dargetan wurde. Die Entwickelung des Sporotrichum Beurmanni, dessen Virulenz im allgemeinen eine sehr geringe ist, wird nicht nur durch Herabsetzung der Resistenz des Organismus und durch Erhöhung der Pathogenität des Keimes infolge Anpassung an den Nährboden bewirkt, sondern auch besonders durch Sensibilisierung des natürlichen Terrains durch die Toxine des inokulierten oder saprophytisch lebenden Keimes. (Soc. méd. des Hop., Nr. 29, p. 397.) Dank unserer Arbeiten erscheint die Sporotrichose in ätiologischer

und pathogenetischer Beziehung als eine der am besten erforschten Infektionskrankheiten.

In unserer 4. Arbeit haben wir die experimentellen Untersuchungen über die Sporotrichose resumiert. Diese Studie besteht aus einer Mitteilung, die dem medizinischen Kongresse in Paris am 14. Oktober 1907 in betreff von Experimenten gemacht worden ist, die ich in Gemeinschaft mit DE BEURMANN & VAUCHER ausgeführt hatte, und aus verschiedenen Notizen, welche der Société médicale des Hopitaux (1907, Nr. 28 u. 30, p. 1000, 1009 u. 1069, und 1908, Nr. 18 u. 20, p. 718, 800, 837, Nr. 24 u. 25), sowie der „Société de Biologie" im Jahre 1909 (Nr. 8, 9 u. 14) vorgelegt wurden. In dieser Arbeit wurden die bei Tieren, wie Affen, Meerschweinchen, Kaninchen und besonders bei Ratten, Katzen und Hunden vorkommenden Sporotrichosen studiert. Es war uns nicht nur gelungen, die Virulenz der Parasiten nachzuweisen und die kutanen Formen der Infektion, welche einzig und allein im Jahre 1906 bekannt waren, experimentell zu reproduzieren, sondern wir konnten auch eine ganze Reihe von Formen in ihren einzelnen Lokalisationen als Schleimhaut-, Knochen-, Gelenk-, Synovial- und Visceralsporotrichose künstlich erzeugen. Wir erhielten dabei sämtliche Manifestationen der akuten und chronischen Erkrankung sowie alle Erscheinungsformen der Osteoarthritis, Lebercirrhose, Nephritis, Meningitis, Endocarditis, Pneumonie usw. Um die Wichtigkeit unserer Resultate zu zeigen, wollen wir bloß daran erinnern, daß durch diese experimentellen Untersuchungen die Existenz der tiefen Sporotrichosen nachgewiesen worden ist und daß man dadurch veranlaßt wurde, nach solchen Formen beim Menschen zu fahnden. Diesen Versuchen verdanken wir ebenfalls die Entdeckung der Sporotrichose der Knochen beim Menschen durch SICARD, BITH und uns, sowie die Entdeckung einer auf sporotrichotischer Basis beruhenden Synovitis, Orchitis, Arthritis, Pyelonephritis usw.

1908.

Im Jahre 1908 wurden eine Reihe sehr wichtiger Beobachtungen publiziert. Einen besonderen Fortschritt bedeutete die in diesem Jahre entdeckte Serumdiagnose der Mykosen durch WIDAL & ABRAMI. Vermittels der Sporoagglutination und der Komplementfixation ist es möglich, in frischen sowie in abgelaufenen Fällen die Diagnose sofort zu stellen, selbst da, wo infolge Fehlens von Läsionen die Züchtung des Erregers nicht vorgenommen werden kann.

1909—1910.

Im Jahre 1909 wurde unter anderem von BLANCHETIÈRE & GOUGEROT eine Arbeit über die chemische Zusammensetzung, die Gärungsfähigkeit, die biologischen Eigenschaften und den Toxingehalt des Sp. Beurmanni, Sp. Schencki und Sp. Gougeroti veröffentlicht (siehe BLANCHETIÈRE, Diss., Paris 1910). GOUGEROT & BLANCHETIÈRE studierten im Tierversuch die Wirkung der verschiedenen löslichen und unlöslichen Toxine und stellten dabei das Auftreten einer Art von Dissoziation fest, ähnlich derjenigen, wie sie bei den Giften der Tuberkulose beobachtet wird (AUCLAIR).

Der ganze gegenwärtige Stand der Frage ist in unserer in Gemeinschaft mit DE BEURMANN & VAUCHER herausgegebenen Arbeit über die Knochen- und Gelenksporotrichose (6. Arbeit), sowie in unserer allgemeinen Uebersicht über die klinische Sporotrichose (7. Arbeit) und in unserer Studie über die bakteriologische Diagnose der Sporotrichose (8. Arbeit) wiedergegeben. Unser Beitrag über die Mykosen in dem Handbuch von GILBERT & THOINOT (Fasc. 4, 1900) ist die erste zusammenfassende Studie über die allgemeine Pathologie der Mykosen. Unsere 9. Arbeit, welche der Académie de médecine am 22. Februar 1910 vorgelegt wurde, ist eine klinische und experimentelle Studie über die Behandlung der Sporotrichose; es wird darin der Einfluß des Jodkaliums und der Jodsalze untersucht und über Vaccinations- und serotherapeutische Versuche berichtet. Unsere 10. Arbeit, in den „Archives de Parasitologie" veröffentlicht, behandelt die botanische Seite der Frage sowie die Klassifikation der Sporotrichen. In dieser Arbeit sind die Ansichten der berufensten Mykologen zusammengestellt und die Resultate unserer parasitologischen Arbeiten aus den Jahren 1906 bis 1910 berücksichtigt.

Gelegentlich der Nachforschungen über das Sporotrichum Beurmanni wurden noch andere Sporotrichen entdeckt, so das Sp. Gougeroti, Sp. asteroides, Sp. indicum, Sp. Jeanselmei. Die beiden Fälle von SCHENCK (1898) und von HEKTOEN & PERKINS (1900) waren bis 1909 vollkommen vereinzelt geblieben. Durch einen glücklichen Zufall wurden sie der Vergessenheit

entrissen, und dank der Bewegung, welche durch unsere Arbeiten hervorgerufen wurde, sind mindestens 9 Fälle von Sporotrichose beim Menschen und bei Pferden in den Jahren 1909 und 1910 in den Vereinigten Staaten durch Burley, Trimble, Shaw v. Page-Frottingham & Paige, Mohler, J. N. Hyde & Davis sowie durch Duque in Kuba (1908) entdeckt worden. Diese Autoren haben die von ihnen gefundenen Parasiten mit dem Sp. Schencki identifiziert, wodurch die Diskussion über die Verwandtschaft zwischen dem Sp. Beurmanni und Sp. Schencki neu angeregt worden ist.

Man sieht daraus, daß unter dem Einfluß unserer Arbeiten von 1906 die Mykoseforschung einen Aufschwung genommen hat und im Gefolge dieser Studien immer neue Varietäten von Mykosen und Sporotrichosen aufgefunden wurden. Sämtliche einschlägigen Arbeiten sind in unserem Buche „Sporotrichoses de Beurmann & Gougerot", Paris, Félix Alcan, 1911—1912 zusammengestellt.

Die pathogenen Sporotrichen und die Sporotrichosen.

1. Systematik.

Die pathogenen Sporotrichen sind eine Art fungi imperfecti und gehören zu den Mucedineae. Es bestehen also in bezug auf sie die gleichen zurzeit noch ungelösten Fragen, wie sie für die Schimmelpilze zutreffen. Diese Fragen können wie folgt formuliert werden:

1. Sind die pathogenen Sporotrichen pleomorphe Abkömmlinge höherer Arten, welche seit einer Reihe von Generationen unter konidienbildenden Formen gewachsen sind und somit die Eigenschaft verloren haben, höhere Reproduktionsorgane zu bilden, wie z. B. Perithecien, welche eine Klassifikation der Pilze ermöglichen würden?*).

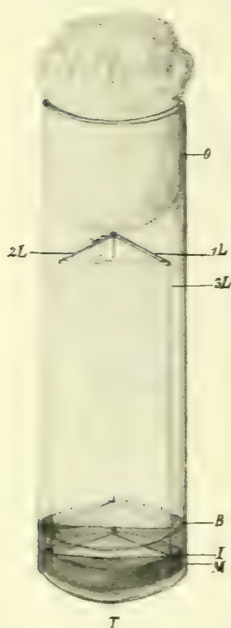


Fig. 16. Kulturverfahren auf trocknem Objektträger (Gougerot.) In einem „Borrelschen" Reagenzröhrchen (T) werden 3 Objektträger (1 L, 2 L, 3 L) so zusammengestellt, daß sie einen dreikantigen prismatischen Behälter bilden. Sie sind im unteren Teil in einer Korkscheibe (M), die drei entsprechende Schlitze trägt, eingelassen. Der Fuß der Objektträger taucht in eine geringe Menge Traubenzuckerbouillon (B). Das Röhrchen wird mit einem Stopfen aus nicht entfetteter Watte geschlossen (O) und im Autoklaven sterilisiert. Die Impfung geschieht in der Weise, daß man eine kleine Quantität Kultur auf der Oberfläche des Objektträgers andrückt. Die Parasiten entwickeln sich dann auf der trockenen Fläche des Glases und man kann sie an Ort und Stelle untersuchen, ohne sie dabei zu beschädigen oder ihre Struktur zu zerstören.

2. Gehören die pathogenen Sporotrichen zu jenen Mucedinaceen, welche seit langer Zeit nur noch die Fruktifikation durch Konidien besitzen und die die Fähigkeit verloren haben, sich auf eine andere Weise fortzupflanzen, so daß es also für immer ausgeschlossen bleibt,

*) Gelänge es, durch Auffindung dieser höheren Formen die Sporotrichen den Fungi perfecti anzureihen, so müßte die Bezeichnung Sporotrichum und Sporotrichose für die niederen Formen der Fungi perfecti beibehalten werden. In derselben Weise ist der Name Aspergillus beibehalten worden, um die untere Form der Pilze der Genus Eurotium zu bezeichnen.

sie höheren Formen anzugliedern? Sind die Sporotrichen mit Sicherheit als auf ewig rückgebildete Parasiten anzusehen?

3. Sind die Sporotrichen vielleicht primitive Formen — und das entspricht einer neuen von uns aufgestellten Hypothese — von welchen die höheren Arten abstammen? In diesem Falle wäre es illu-

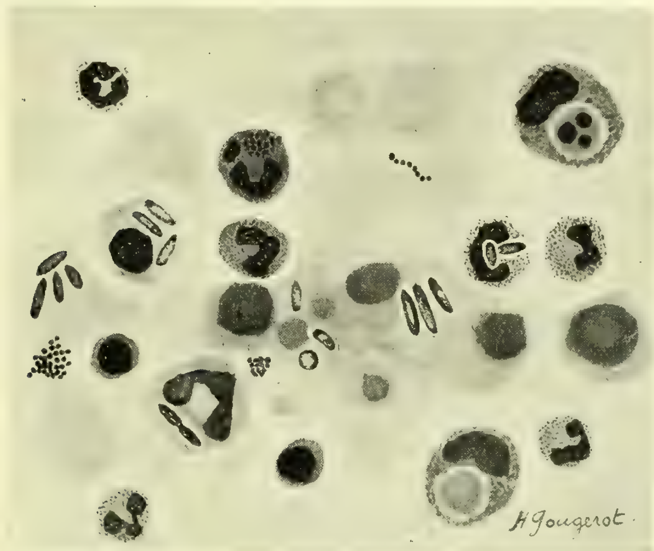


Fig. 17.

Fig. 17 und 18. Aussehen des Sp. Beurmanni in den Läsionen. Kurze ovale Formen von DE BEURMANN und GOUGEROT (1906).

Fig. 17. Dieser Ausstrich stammt aus einer ulzerösen Sporotrichosidie der Schleimhaut (Patient Nr. VI von DE BEURMANN und GOUGEROT). Die Parasiten sind von ungleicher Größe, 2—5 μ lang und 2—3 μ breit. Sie sind gekörnt, basophil, und von einem hellen Rand umgeben. Nur ausnahmsweise trifft man sie in so großer Menge, in welchem Fall die Diagnose schon auf Grund des einfachen Ausstrichs möglich wird. Fast immer sind sie im Eiter sehr spärlich enthalten und erfordern zu ihrer Auffindung eine mehrstündige Untersuchung. Sie können zudem mit zerfallenen Kernen verwechselt werden, was die Diagnose noch mehr erschwert. Die Untersuchung der direkten Ausstriche ist daher ein sehr langsames und unsicheres Verfahren und kommt in der Praxis gar nicht in Betracht.

Fig. 18. Isolierte Makrophagen (sehr starke Vergrößerung), bei welchen man die Struktur der 5 aufgenommenen Parasiten genau wahrnehmen kann; sie sind von verschiedener Größe und ungleichmäßig gefärbt.

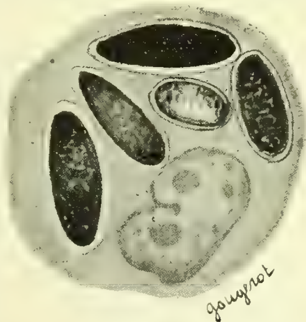


Fig. 18.

sorisch, auf die Entdeckung einer vollkommeneren Reproduktionsform zu rechnen, da ja eine solche niemals existiert hat und diese Pilze die ersten Stadien der Differenzierung eines einfachen einzelligen Elementes darstellen. Die Gruppe der Mucedineae und im besonderen die dazu gehörigen Vertreter des Genus Sporotrichum sollten als solche fortbestehen bleiben und ihre Stellung im System

beibehalten, nachdem man wirklich rückgebildete Formen ausgeschieden und die höheren Sporulationsformen dieser rückgebildeten Arten entdeckt haben wird.

Mag nun das Genus Sporotrichum definitiv bestehen bleiben oder früher oder später einer anderen Einteilung weichen müssen, jedenfalls ist es gegenwärtig unerläßlich, bei der Stellung der Diagnose sich auf die von Link, der das Genus im Jahre 1809 eingeführt hat, und von Saccardo*) und Matruchot in ihren späteren Arbeiten aufgezählten Merkmale zu stützen:

2. Diagnose des Sporotrichum.

Fadenförmiger sporentragender Parasit, zylindrische sporentragende Fäden, alle von gleichmäßiger Dicke, horizontal oder leicht aszendierend, in Abständen septiert, mehr oder weniger verzweigt, gefärbt oder ungefärbt.

Sporen alle gleich groß, eiförmig oder kugelig, ungefärbt oder leicht gefärbt, einzellig, ungeteilt. Sie sind einzeln angeordnet und treten am Ende oder an den Seiten der Fäden auf. Sie sind entweder ungestielt oder durch einen feinen Stiel mit den Fäden verbunden. Sie liegen zerstreut ohne besondere Disposition, vereinzelt oder zahlreich in Häufchen. In letzterem Falle bilden sie um den Faden eine Art Scheide und gruppieren sich am Ende desselben zu einem Knäuel.

Man darf aber dabei nicht vergessen, daß diese Definition keine erschöpfende ist, obwohl sie sich aus der Berücksichtigung einer großen Anzahl von Merkmalen ergibt; unter dem Genus Sporotrichum wurden ohne Zweifel verschiedene Arten klassifiziert, und diese Klassifikation beruht mehr auf negativen als auf positiven Merkmalen.

3. Klassifikation und Vergleichung der pathogenen Sporotrichen.

Die Sporotrichen sind in der Natur sehr verbreitet; Saccardo zählt nicht weniger als hundert Arten auf. Die pathogenen Arten sind jedoch nicht so zahlreich vertreten.

Auf Grund von vergleichenden Untersuchungen, die wir seit mehreren Jahren über die pathogenen Sporotrichen angestellt haben, sind wir zu folgender Einteilung gelangt.

Sporotrichum	I. Gruppe: Sp. Schencki-Beurmanni (Sporotrichum ancestral)	Sp. Schencki Sp. Beurmanni und Sp. Beurmanni var. asteroides Sp. Beurmanni var. indicum? **) Sp. Jeanselmei
	II. Gruppe: Sp. Gougeroti	
Sporotrichum (?) Dori		

---

*) Saccardo Sylloge Fungorum, Vol. 4; Hyphomycetes, 1886 (p. 96—113); Sporotrichum Link, Sp. Pl. Fungi I, p. 1 em. Sacc. Mich. II, p. 16 (Etym.: Sporothrix = pilus). — Hyphae vagi iteratoque ramosae septatae vel continuae, solito procumbentes, aequales conidia in ramorum vel denticulorum apicibus acrogona, solito subsolitaria, ovoïdea vel subglobulosa.

**) Das Sporotrichum, welches Castellani in zwei Fällen beim Menschen in Ceylon beschrieben und als Sporotrichum indicum bezeichnet hat, ist nur mangelhaft studiert worden. Da die Kulturen dieses Parasiten inzwischen eingegangen sind, so haben wir keine Möglichkeit, die fehlenden Angaben zu ergänzen. Nach Castellani ist dieser Parasit dem Sporotrichum Beurmanni sehr ähnlich: „Closely resembles the Sp. Beurmanni", nur sind die Fäden vielleicht etwas dicker (3 μ). Es ist daher fraglich, ob man es hier mit einer bestimmten Art zu tun hat, oder ob es sich vielleicht dabei um eine Varietät des Sp. Beurmanni handelt: Sp. Beurmanni var. indicum (Castellani 1908), de Beurmann & Gougerot, 1910.

Eine vergleichende Uebersicht dieser verschiedenen Pilzarten ist in der folgenden Tafel enthalten.

4. Die Diskussion über Individualisierung, Unität und Pluralität der pathogenen Sporotrichen.

Die pathogenen Sporotrichen waren in bezug auf ihre botanische Stellung Gegenstand lebhafter Diskussionen.

I. Vergleich zwischen Sp. Schencki und Sp. Beurmanni.

Nach Durchsicht der von amerikanischen Forschern in den Jahren 1899 bis 1910 veröffentlichten Beschreibungen und Abbildungen, sowie auf Grund unserer eigenen Erfahrungen, die wir beim Studium der beiden uns von HEKTOEN als typische Vertreter zugestellten Sporotrichosestämme*) machten, sind wir zu der Ueberzeugung gelangt, daß die Parasiten von SCHENCK und von BEURMANN nicht identisch sind (siehe Taf. I). Unsere Ansicht wurde in Frankreich durch die Arbeiten von MATRUCHOT und von PINOY bestätigt. VUILLEMIN geht soweit, in diesen beiden Pilzen die Vertreter zweier verschiedener Arten zu sehen: Sp. Schencki und Rhinocladium Beurmanni. C. G. PAGE, L. FROTTINGHAM und J. B. PAIGE in Amerika und SACCARDO in Italien haben sich unserer Ansicht ebenfalls angeschlossen. Durch die letzthin in Amerika erschienenen Arbeiten ist die Diskussion über diese Frage von neuem in Fluß gekommen. HYDE & DAVIS bezeichnen als Sp. Schencki einen Parasiten, welchen uns DAVIS übermittelt hat und der zweifellos identisch mit dem Sp. Beurmanni ist.

Die Beantwortung der aufgeworfenen Frage läßt drei Möglichkeiten zu:

1) Der Stamm Hektoen-Gougerot des Sp. Schencki stellt den Typus des Sp. Schencki dar; das Sp. Beurmanni muß von ihm unterschieden werden, steht ihm jedoch nahe und stammt von demselben Urstamme ab wie er.

2) Sp. Schencki und Sp. Beurmanni stammen beide von ein und demselben Urstamme ab; sie zeigen zwar gegenwärtig einige Verschiedenheiten, sind aber durch Zwischenglieder, wie z. B. den Stamm von HYDE & DAVIS, miteinander verbunden.

3) Der Stamm Hektoen-Gougerot des Sp. Schencki ist ein fest gewordener pleomorpher Vertreter des Sp. Schencki und von den Stämmen „Schencki initial" und „Hektoen initial" unterschieden. Es ist jedoch unmöglich, auf Grund unserer Kenntnisse von diesem Stamm das echte Sp. Schencki zu beurteilen, weil letzteres sich vollkommen vom Stamm Hektoen-Gougerot unterscheidet und beispielsweise durch den Stamm Hyde-Davis vertreten ist. Da aber der Stamm Hyde-Davis mit dem Sp. Beurmanni identisch ist, so müssen das Sp. Schencki und das Sp. Beurmanni ebenfalls identisch sein.

Die Frage kann nur entschieden werden durch Vergleich der Originalkulturen von SCHENCK und HEKTOEN. Entschließt man sich, diese dritte Hypothese einer Unität des Sp. Schencki und des Sp. Beurmanni anzunehmen, so würde trotzdem die Tatsache bestehen bleiben, daß dieser Parasit in zwei Typen sich darstellen kann: als Sp. Schencki, der seltenere Typus, welcher einzig von den amerikanischen Forschern im Jahre 1898 und 1900 beschrieben worden und von welchem der Stamm Hektoen-Gougerot eine Abart bildet (Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki), und schließlich als Sp. Beurmanni, ein sehr verbreiteter Typus, der zum ersten Mal von MATRUCHOT & RAMOND im Jahre 1903—1905 und später im Jahre 1906 von BEURMANN & GOUGEROT studiert worden ist (Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni).

II. Vergleich zwischen Sp. Beurmanni und Sp. asteroïdes.

Nach den Untersuchungen von SPLENDORE stehen diese beiden Parasiten einander sehr nahe und unterscheiden sich nur durch morphologische Verhältnisse in vivo, indem der Sp. asteroides eine charakteristische Sternform besitzt. Charakteristisch für letzteren ist ferner die Bildung von spindelförmigen Sporen in den künstlichen Kulturen und der Pleomorphismus dieser Gebilde (siehe Tafel). Wir sind daher der Meinung, daß man diese beiden Parasiten zwar als

*) Um diese beiden Stämme von den Originalstämmen von SCHENCK und HEKTOEN, welche wir als „Schenck initial" und Hektoen initial" bezeichnen, zu unterscheiden, werden wir sie mit den französischen Autoren Sp. Schencki, Stamm (échantillon) HEKTOEN-GOUGEROT benennen.

Ta-

Parasiten	Gruppe der Sporotrichum	
	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906 Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Wachstum	Leicht zu züchten bei 37°, Optimum bei 30—37°. Das Wachstum erfolgt also rascher. Die Entwickelung der Kolonien ist eine fast unbegrenzte; auf zusagenden Nährböden erreichen sie einen Durchmesser von mehreren Zentimetern.	Bei 37° Züchtung noch möglich, aber weniger leicht. Optimum bei 22—30°. Das Wachstum erfolgt also weniger rasch. Entwickelung der Kolonie fast unbegrenzt; auf zusagenden Nährmedien erreichen sie mehrere Zentimeter im Durchmesser.
Kulturen	Das Wachstum erfolgt hauptsächlich aërob. Die elektiven Nährböden sind die zuckerhaltigen. Indessen kann nach Schenck das Sporotrichum auch auf zuckerfreien Substraten gedeihen, so z. B. auf einfachem Peptonagar (?). Auf allen Nährböden zeigt das Sporotrichum dieselben morphologischen Charaktere.	Wächst auf allen Nährböden. Die elektiven Substrate sind die zuckerhaltigen. Auf zuckerfreien Nährböden ist das Wachstum ein spärliches oder es bleibt fast vollkommen aus. Das Aussehen der Kulturen ist sehr verschieden, je nach dem Gehalt der Nährböden an zusagenden Substanzen. Auf Traubenzucker-Peptonagar zeigen die Kolonien ein charakteristisches Aussehen, während die Kultur auf gewöhnlichem Agar nichts Besonderes darbietet.
Zuckerpeptonagar nach Sabouraud: Wasser 1000 g Pepton 10 „ Rohe Glykose 40 „ Agar 18 „ (Nicht alkalinisieren)	Eigentümliches, aber nicht charakteristisches Aussehen. Die einzelnen Kolonien sind rundlich, weißlich, wenig erhaben. Sie zeigen radiäre, fast geradgestreckte Furchen, die von dem Gipfel der Kolonie divergierend ausgehen. Die Kolonien sind von einer flachen flaumartigen Areola umgeben. Durch Konfluenz der einzelnen Kolonien entstehen unregelmäßig gefältelte weiße Schleier. Die Pigmentbildung erfolgt sehr langsam; ausnahmsweise kann sie hier und da fehlen. Im Gegensatze zum Sp. Beurmanni ist beim Sp. Schencki selten der Rand der Kolonie bräunlich gefärbt (s. Fig. 1a von Sp. Schencki). Die Kolonien bleiben weiß glänzend. Die flaumartige u. pulverförmige Beschaffenheit d. Kolonie tritt nur ausnahmsweise und dann immer erst spät auf. Im Kondenswasser erscheinen die Kolonien weiß und langgestreckt. Die Kolonien sind elastisch, sehr zäh und lassen sich nur schwer auseinanderreißen.	Charakteristisches Aussehen; die isolierten Kolonien sind rundlich und zuerst weißlich. Später erfolgt eine allmähliche Verfärbung: milchkaffeeartig, schokoladebraun oder schwarzbraun. Die Kolonien sind erhaben, gletscherartig gestaltet und von nach allen Richtungen sich kreuzenden, rundlichen Faltungen, ähnlich den Gehirnwindungen, durchzogen. Der Rasen hat dasselbe Aussehen, wie die isolierten Kolonien. Die Kolonien werden von einer 2—8 mm breiten, flachen, weißlichen, pigmentierten, flaumartigen, radiär gestreiften Areola umgeben. Pigmentbildung konstant; sie tritt langsam bei den Stämmen α ein, rasch bei β, sehr rasch bei γ. Gewöhnlich bleiben die Kolonien glänzend. Das flaumartige und pulverförmige Aussehen tritt meist spät auf. Im Kondenswasser sind die Kolonien weißlich. sie können aber mit der Zeit bräunlich werden und breite, zusammenhängende Schleier bilden. Kolonien zäh und elastisch, können aber leicht auseinandergerissen werden.

lle 1.

...hencki-Beurmanni.			
...). Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. ...n.: Sp. asteroides SPLENDORE. ...v. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. v. aster.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907 bis 1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN - GOUGEROT 1906. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
...ie Sp. Beurmanni	Wie Sp. Beurmanni.	Originalkulturen und die ersten Ueberimpfungen wachsen bei 37°. Die folgenden Generationen entwickeln sich nur schwer im Brutschrank. Optimum bei 20—28°. Das Wachstum erfolgt schnell, hört aber bald auf. Die Kolonien zeigen selten mehr als 12 mm im Durchmesser. Oefter sind sie gekörnt und übersteigen nicht 3—5 mm Durchmesser.	Die Kulturen, die jetzt leider eingegangen sind, entwickeln sich sehr rasch bei 37° innerhalb 24 Stunden. Das Wachstum hört aber nach 3 Tagen auf. Deshalb bleiben die Kolonien isoliert und übersteigen nicht 1,5 mm im Durchmesser.
...e Sp. Beurmanni	Die Kulturen sind resistenter. Ueppiges Wachstum auf den mehr nährstoffarmen Nährböden (gewöhnlicher Agar).	Wachstum etwas üppiger wie Sp. Beurmanni. Der Parasit wächst auf allen Nährböden, zieht aber die zuckerhaltigen vor. Die Pilze haben auf nährstoffreichen oder -armen Substraten das gleiche Aussehen, nur wachsen sie auf ersteren üppiger.	Sehr wenig üppig.
...e Sp. Beurmanni. ...ie Pigmentbil...ung tritt früh...itig auf. Die Ko...nien haben die ...eigung zur Bil...ung eines pulver...rmigen oder ...innwebartigen ...berzuges.	Die Kulturen haben nicht das typische Aussehen des Sp. Beurmanni. Sie erinnern vielmehr an gewisse pleomorphe Formen dieses Pilzes. Sie sind durch die Variabilität der Gestalt und durch die Neigung zu frühzeitiger Bildung von pleomorphen Formen charakterisiert. Von mehreren gleichzeitig geimpften Kulturen zeigt die eine Kultur Kolonien, welche den jungen Kolonien des Sp. Beurmanni ähneln, aber mehr erhaben und glatter sind. In einer anderen Kultur findet man weniger erhabene, glatte, zuerst weiße, dann braune und endlich schwarze Kolonien, die mit einem pulverförmigen, flaumartigen und mausgrauen Belag bedeckt und von einer chrysanthemenartigen Areola umgeben sind. In einem weiteren Röhrchen sieht man ähnliche Kolonien, aber der pulverartige Belag	Die Kulturen unterscheiden sich deutlich von denjenigen des Sp. Beurmanni. Selbst auf Agar oder auf nicht zuckerhaltiger Gelatine werden sie sofort schwarz. Die isolierten Kolonien erscheinen wie grauschwarze, halb durchsichtige, 0,1—0,3 mm breite Punkte, die gegen den 3. Tag kugelförmige, opake, schwarze Körner bilden, die keine Areola besitzen und 1—2 mm breit sind. Die konfluierenden Kolonien bilden einen dunklen Belag, der rasch schwarz wird. Die ausgewachsenen Kolonien sind tintenschwarz, glänzelnd, hier und da matt, unregelmäßig gewölbt, in der Regel ohne Areola und durch einen steilen, 1—2 mm breiten Rand begrenzt. Sie sind 1—2 mm erhaben und ihre Oberfläche ist bald von großen, unregelmäßigen Windungen durchzogen, bald erscheint sie höckerig, wie durch das Zusammenfließen verschiedener kugeliger Ko-	Auf Maltoseagar bieten die Kulturen ein milchglasähnliches Aussehen dar, das durch Konfluenz einer Menge sehr kleiner, etwa $^1/_4$ mm im Durchmesser haltender Kolonien bedingt wird. Die Kolonien wachsen nach 3 Tagen nicht mehr weiter. Sie sind graulich, glanzlos, kaum erhaben und ohne Areola. Nach einem Monat zeigt die Kultur eine nußbaumholzähnliche Färbung, wird aber nie schwarz pigmentiert. Die Oberfläche erscheint feinhöckerig; man könnte dieses Aussehen mit den feinen Tröpfchen

Parasiten	Gruppe der Sporotrichum	
	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906 Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporothrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Glyzerinierte Kartoffeln (rote Rüben, Möhren usw.)	Die Kolonien zeigen die gleiche Beschaffenheit wie auf Zuckeragar. Sie bleiben weiß, nur hier und da zeigen sie selten eine gelbliche Verfärbung.	Dasselbe Aussehen wie auf Zuckeragar, jedoch unregelmäßiger. Meist schwarzbraune Pigmentbildung und zwar rascher und intensiver als auf Agar. Die Kulturen des Stammes α, die auf Agar hellbraun bleiben, werden auf Kartoffeln schwarz. Der untere Teil der Kultur in der Nähe der Flüssigkeit bleibt häufig flach und weiß. Auf den trocknen Abschnitten der Kultur tritt das pulver- oder staubförmige Aussehen fast konstant auf, wenn die Kultur älter wird.
Traubenzuckerbouillon (zuckerhaltige Bouillon)	An der Oberfläche flache oder gefältelte schneeweiße Schleier. Die Bouillon wird nicht getrübt und nur wenig verfärbt.	Weiße, flache oder gefältelte Schleier. Grauweiße hellbraune, zuweilen dunkelbraune gewundene oder höckerige, oberflächliche Schleier. Bouillon wird nicht getrübt, kann aber mit der Zeit eine leicht braune Färbung annehmen. Bei unserem Verfahren der „Kultur mittels Schwimmer" bilden sich mehrere, buchblätterartig übereinander liegende Schleier.
Einfache Gelatine u. Traubenzuckergelatine	Die gewöhnliche Gelatine wird verflüssigt, jedoch nicht immer. Auf Traubenzuckergelatine, die stets verflüssigt wird, bietet das Sporotrichum dasselbe Aussehen wie auf Agar (weiße Kolonien).	Sehr spärliches Wachstum in gewöhnlicher Gelatine, die nicht verflüssigt wird. Reichliches Wachstum auf Traubenzuckergelatine, die stets verflüssigt wird. Die Kultur auf letzterem Milieu bietet dasselbe Aussehen wie auf gewöhnlicher Zuckergelatine: bräunliche Kolonien.

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. v. aster.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910, Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907 bis 1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN - GOUGEROT 1906. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
	ist weiß, und endlich konstatiert man noch grün-bräunliche Kolonien, die kurze weißliche Haare tragen. In den Ueberimpfungen zeigen sich diese Unterschiede noch ausgesprochener. Die Kolonien sind gestreckt oder einfach unduliert oder höckerig oder wallartig. Sie zeigen sich weiß oder grau oder grünlich-braun oder meistens schwarz verfärbt. Sehr rasch bilden sie einen pulverförmigen oder spinnwebartigen Ueberzug von weißlicher, graulicher, bräunlicher oder schwärzlicher Farbe. Oefters sind sie mit kurzen, grauen, dichten Haaren besetzt. Reiche Variabilität von Kultur zu Kultur. Die Kulturen im Kondenswasser sind weiß oder pigmentiert. Die Kolonien sind elastisch und zäh.	lonien bedingt, bald ist die Oberfläche von gebogenen, mehr oder weniger parallelen Kämmen und Furchen durchzogen, bald aber sind die Kolonien erhabener und gewundener, wie die Kolonien des Sp. Beurmanni. Dieses wechselnde Aussehen der Kolonien kann in derselben Kultur angetroffen werden. Mehr oder weniger rasch, und selbst auf den Originalkulturen, sieht man das Entstehen von isolierten oder konfluierten, 2—20 mm breiten Flecken, welche mit langen, sehr feinen, zerbrechlichen, violettgrauen, purpurroten, manchmal grünlich-grauen oder mausgrauen, selten bräunlichen Haaren bedeckt sind. Die Kolonien im Kondenswasser bilden feine kugelige Körner, 0,5—2 mm breit, isoliert, selten konfluierend, schwarz. Die jungen Kolonien sind mehr schleimig, die alten sind zerbrechlich und weniger resistent als die des Sp. Beurmanni.	von Schokoladerahm vergleichen (DOR).
Wie Sp. Beurmanni	Dasselbe Aussehen wie auf Agar. Dieselbe Variabilität, dieselbe Tendenz zum Pleomorphismus und dasselbe frühzeitige Erscheinen des pulverförmigen oder flaumartigen Belages.	Gleiches Aussehen auf Zuckeragar. Wachstum üppiger und mehr erhaben.	Kulturen nicht ausgeführt.
Wie Sp. Beurmanni	Wie Sp. Beurmanni. Man findet aber immer die Tendenz zum Pleomorphismus, namentlich mit Bezug auf das Auftreten von pulverförmigen Belägen.	Tintenschwarze isolierte kugelige Kolonien, 0,5—2 oder sogar 4 mm breit, an der Oberfläche oder in der Tiefe flottierend, ohne die Flüssigkeit zu trüben. Durch Diffundierung des Pigments kann aber die Bouillon rußartig gefärbt erscheinen. Selten entsteht durch Konfluenz der Kolonien ein Schleier. Nie aber sieht man übereinander geschichtete Schleier.	In gewöhnlicher oder saurer Bouillon sieht man an den Wänden und am Grunde des Röhrchens grauliche Fäden, welche wie Spinngewebe aussehen oder auch wie weiße Körnchen. Die Flüssigkeit nicht getrübt. Keine oberflächlichen Schleier.
Wie Sp. Beurmanni	Wie Sp. Beurmanni.	Das gleiche Aussehen wie auf Agar. Keine Verflüssigung der Gelatine. In älteren Kulturen sieht man ausnahmsweise hier und da Verflüssigung, die jedoch stets unvollkommen ist.	Kein Wachstum. Kulturen auf Zukkergelatine nicht versucht.

	Gruppe der Sporotrichum	
Parasiten	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906. Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Pleomorphismus.	Keine Tendenz zum Pleomorphismus. Hier und da jedoch bemerkt man einige Abweichungen von der Norm, welche die Richtung, in welcher die Falten verlaufen, und das Auftreten der nadelförmigen Gebilde in den Kartoffelkulturen betreffen.	Auf vegetabilischen Nährböden (Möhren, Kartoffeln etc.) treten pleomorphe Erscheinungen leicht und häufig auf. Auf schlecht zubereitetem Zucker- oder Glyzerinagar sind sie nur nach zahlreichen Ueberimpfungen zu beobachten. Auf Traubenzuckerpeptonagar sieht man sie selten und erst nach vielfachen Ueberimpfungen. Ausnahmsweise können pleomorphe Vorgänge schon in den ersten Generationen stattfinden. Die Pleomorphie tritt in mannig-

facher Weise auf und ist bald einfacher, bald komplexer Natur, d. h. es treten in letzterem Falle mehrere einfache pleomorphe Charaktere zu einer einheitlichen Erscheinungsform zusammen. Die einfachen pleomorphen Erscheinungen sind folgende: 1) Pleomorphismus in der Färbung: Farbenvariationen und Tendenz zur Entfärbung, die zur Bildung von weißen Kolonien führt. 2) Morphologischer Pleomorphismus: Variation in der Form und in dem Aussehen der Windungen an der Oberfläche der Kolonie, eine Pleomorphie, die zu geschlängelten oder höckerigen oder netzartigen und schließlich zu abgeflachten Bildungen führen kann. 3) Pleomorphismus der Nadeln: Die Kolonie ist besetzt mit gekörnten Ausbuckelungen, mit mehr oder weniger langen Nadeln und mit Haaren, deren Färbung zwischen weiß und schwarz variiert. 4) Pleomorphismus in dem pulverförmigen oder flaumartigen Aussehen: Die Kolonien sind mit einem Staub bedeckt und zeigen einen spinnwebartigen Ueberzug oder einen flaumartigen Belag von wechselnder Farbe (bräunlichgrau, rostfarben, grünlich, weiß usw.).

Durch verschiedene Kombinationen können diese einfachen Variationen die verschiedenartigsten Erscheinungen hervorrufen.

Einige dieser Formen findet man gemeinsam bei den verwandten Sporotrichen (Sp. Schencki, Jeanselmei, etc.), indem sie zu einem gemeinsamen, wenig differenzierten Typus tendieren (pleomorphe Unifizierung). Sie bilden den Uebergang zwischen diesen einzelnen Parasiten und liefern den Beweis ihrer nahen Verwandtschaft. Zugleich deuten sie auf eine Rückkehr zu dem primitiven Urtypus, zu der saprophytischen Dauerform.

Unter diesen pleomorphen Dauerformen ist der sog. Pleomorphismus blastomycetes eine der interessantesten Erscheinungen. Ausnahmsweise findet man in den Kulturen aus Eiter oder aus Ueberimpfungen (auf Traubenzuckerpeptonagar, erstarrtem Serum, Blutagar) Sporotrichenformen, die das Aussehen jener kurzen ovalen Gebilde, die man in den Geweben findet, behalten. Diese abnormalen Kulturen zeigen sämtliche Charaktere der Blastomyceten. Makroskopisch erscheinen die Kulturen weiß, flach und schleimig. Mikroskopisch findet man in ihnen ovoide Gebilde, die den Hefen ähnlich sind. In biologischer Beziehung kommt ihnen sogar die Fähigkeit zu, Gärungen hervorzurufen. Dieser Pleomorphismus ist nichts anderes als die Persistenz der Charaktere jener Formen des Pilzes, die sich an das Leben innerhalb der tierischen Gewebe adaptiert haben und bildet also den Gegensatz zu den anderen pleomorphen Erscheinungen.

Die Einheit der Stämme des Sp. Beurmanni ist eine auffallende. Sämtliche Vertreter, die menschlichen und die tierischen Sporotrichen und jene wilden Formen, welche in der Außenwelt auf Pflanzen gefunden worden, sind identisch. Ob diese Stämme in Europa, in Süd- oder Nordamerika, in Madagaskar etc. gezüchtet werden, immer enthalten sie den gleichen Parasiten.

Mikroskopischer Befund in vivo (in menschlichen und tierischen Geweben.)	Weder Schenck noch Hektoen haben den Parasiten im Eiter oder in den Geweben beim Menschen gesehen. Bei Tieren hat der Pilz eine kurze ovale Form, 1—2 μ breit und 2—4 μ lang. Man findet aber auch runde und kolbige Formen. Die Parasiten färben sich nach Gram und liegen hier und da intracellulär, in der Regel extracellulär.	Bei Menschen und Tieren zeigt der Parasit die von de Beurmann und Gougerot im Jahre 1906 entdeckte kurze ovoide Form (kurze Mycel- oder Spindelform). In den gleichen Läsionen zeigt der Pilz verschiedene Größe (1—3 μ breit und 2—6 μ lang). Er ist oval gestreckt oder spindelförmig, hier und da rundlich (siehe Fig.). Im lebenden und jugendlichen Zustand sind die Parasiten basophil und nach Gram positiv. Aeltere Exemplare sind acidophil und färben sich im gleichen Ton

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. var. asteroid.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907—1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN-GOUGEROT 1906. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
Der Pleomorphismus tritt leicht und frühzeitig auf. Es handelt sich meistens um Kolonien, die mit einem pulverförmigen oder flaumartigen Belag bedeckt sind.	Konstanter, frühzeitiger, öfters sofort eintretender Pleomorphismus. Diese Tendenz ist das charakteristischste Merkmal dieser Pilzart.	Geringe oder gar keine Tendenz zum Pleomorphismus. Die Kulturen zeigen immer dasselbe Aussehen, mit Ausnahme einiger Variationen, die die Form der Windungen, die Raschheit der Ausbreitung und die Farbe der Flecke betreffen. Diese Variabilität verläuft aber innerhalb der Grenzen des Normalen.	Nicht beobachtet.
Bei Menschen und Tieren bietet der Parasit 2 verschiedene Formen: 1) kurze, ovale Gebilde, ähnlich den anderen Sporotrichen, 2) die diesem Parasiten eigentümliche asteroide Form. Diese asteroiden Formen stellen parasitäre Cysten dar,	Der Parasit zeigt bei Menschen und Tieren die kurze ovoide Form, ähnlich wie wir sie 1906 beim Sp. Beurmanni beschrieben haben.	Die Form der Parasiten bei Menschen und Tieren gleich wie bei Sp. Beurmanni, aber öfters größer und mehr ovoid.	Im Eiter vom Menschen konnte der Parasit weder nach GRAM noch durch blaue oder violette Farbstoffe dargestellt werden.

	Gruppe der Sporotrichum	
Parasiten	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906. Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schenki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
		wie der Untergrund (farblose, schattenhafte Parasiten von Gougerot). Die Parasiten liegen intra- oder auch extracellulär, und zwar in der Regel in großen oder mittelgroßen mononukleären Makrophagen eingeschlossen.
Mikroskopischer Befund in den Kulturen.	Sporenhaltige Fäden, öfters gekrümmt, wellenartig, fast immer in parallelen Bündeln regelmäßig vereinigt. Sporen selten, fehlen öfters. Wenige oder keine Seitenkonidien. Lange Fäden von ungleichem Durchmesser (1,6—2 μ), septiert und farblos. Unregelmäßig und wenig, aber nie dichotomisch verzweigt. Das sterile Mycelium trägt zuweilen zahlreiche, gewundene, unregelmäßige Verzweigungen (Matruchot). Ellipsoide oder ovoide Sporen, zugespitzt, einzellig, etwas dunkel oder farblos, von ungleicher Größe (3—5 μ), auf den Fäden oder an deren Ende unregelmäßig verteilt. Die isolierten ungestielten oder gestielten Sporen sind isoliert, an den Fäden inseriert. Unbedeutende Variabilität. Die Fäden entstehen aus den Sporen. In den der Luft ausgesetzten fruchttragenden Teilen, bei welchen die Fruktifikation regelmäßig durch Knospung an einem bestimmten Punkte des Fadens, an dem sog. Konidienträger, geschieht, bilden sich kleine Sträußchen von Sporen, welche nacheinander entstanden sind. In den tiefen und feuchten Partien der Kultur erleidet dieser Fruktifikationsmodus eine merkwürdige Aenderung, die zur Bildung eines besonderen Typus führt, bei welchem die neue Spore nicht über der letztentstandenen erscheint, sondern unterhalb und auf der Seite derselben. Nachdem sich dieser Vorgang einigemale wiederholt hat, treten die Sporen in unregelmäßigen, zentripetalen Reihen auf. Man kann sogar echte Ketten von 5, 6, 8 Sporen beobachten (Matruchot). Keine Chlamydosporen.	Die Fäden sind in der Regel gestreckt und unregelmäßig angeordnet, ausnahmsweise parallel und in Bündeln. Die seitlichen Konidien zeigen fast immer reichliche Sporen, die um den Faden eine mehr oder weniger dicke Scheide und am Ende desselben einen Strauß oder Knäuel von 2—30 und mehr Elementen bilden. Lange Fäden von 2 und 1,3—2 μ Länge, septiert, mit ungleichen Abschnitten, farblos (ausnahmsweise pigmentiert), unregelmäßig und reichlich verzweigt, aber nie dichotomisch. Ovoide oder birnenförmige, zugespitzte, einzellige, dunkelbraune Sporen von ungleicher Größe (2—4—5—6 μ). Sie sind unregelmäßig an der Länge des Fadens oder an seinem Ende inseriert. Meist sind die Sporen gestielt. Sie sitzen, unregelmäßig verteilt, mittels eines 1—2 μ langen und 0,5 μ breiten Stiels am Mycelfaden. Die Variabilität des Pilzes ist unbedeutend und macht sich nur innerhalb enger Grenzen geltend. Sie bezieht sich hauptsächlich auf die Größe der Sporen, die sehr verschieden sein kann. Die kleinen Sporen können einen Durchmesser von nur 2—3 μ zeigen, während die spindelförmigen Sporen bei einer Breite von 2—4 μ eine Länge von 12, sogar von 18 μ erreichen können. Die Fäden entstehen aus Sporen, während die Sporen isoliert durch Knospung der Fäden entstehen. Chlamydosporen von verschiedener Größe und Gestalt. Sie können 4—16—18 μ lang werden, sind rundlich oder gestreckt, in der Länge des Fadens verteilt oder an dessen Ende, isoliert oder in Gruppen oder in Ketten von 2, 3 und mehr Gliedern. Sie entstehen auf dem Faden selber oder auf einem kurzen besonderen Ast.

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. var. asteroid.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907—1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN-GOUGEROT 1910. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
von 4—12 μ Durchmesser, deren Protoplasma gekörnt ist. Ihre Wand ist dick, durchsichtig und mit zylindrischen oder kolbenförmigen radiär gestreiften Verästelungen versehen. Sie sind fuchsino- und eosinophil und nach GRAM nicht färbbar.			
Sporenhaltige Fäden. Der Pilz ist mit Bezug auf die Struktur der Kolonien, die Anordnung und die Größe des Mycels und der Sporen dem Sp. Beurmanni ähnlich und unterscheidet sich von ihm nur durch einige Charaktere: Lange spindelförmige Sporen von 2—8 μ, welche in Gruppen von 3—15 am Ende des Fadens oder in der Länge desselben inseriert sind. Sie nehmen also eine längsgerichtete Verteilung an (DE BEURMANN und GOUGEROT). Polymorphismus der Sporen: Man findet kugelförmige (4 μ), ovale (4 μ auf 2,5 μ), bacilliforme (6—8 μ auf 2 μ) und sogar spindelförmige (6—8 μ auf 2 μ) Sporen (MATRUCHOT). Chlamydosporen ähnlich wie bei Sp. Beurmanni.	Sporenhaltige Fäden; ähnlich dem Sp. Beurmanni. Die von BRUMPT und LANGERON in ihrer ersten Notiz angegebenen Differenzen zwischen Sp. Jeanselmei und Beurmanni sind solche, wie man sie öfters in den verschiedenen Ueberimpfungen des gleichen Stammes von Sp. Beurmanni findet. Die mikroskopische Identität der beiden Parasiten wurde von MATRUCHOT bestätigt. Chlamydosporen wie bei Sp. Beurmanni.	Sporenhaltige Fäden, von der Gruppe Sp. Schencki-Beurmanni verschieden. Die Kolonien sind stärker verzweigt und enthalten reichlicher Sporen. Die Fäden sind größer (2—4 μ und sogar 5 und 6 μ an einigen ovoiden Abschnitten); sie sind gewunden und die frühzeitig auftretende Membran ist dickwandiger. Im Zentrum der Kolonie zeigen die Fäden kurze ovoide Abschnitte (faßartig), was ihnen ein perlschnurartiges Aussehen gibt. Die peripher gelegenen Mycelfäden sind mehr gerade und gleichmäßig dick (2—3 μ). Die Enden in der Richtung der Vegetationspunkte sind gerade und zugespitzt. Die Sporen sind größer (2—3 μ), mehr ovoid, selten birnenförmig, häufiger ungestielt als gestielt, die älteren Exemplare zeigen eine intensive schwarze Verfärbung. Die Sporen finden sich sehr zahlreich im Zentrum der Kolonie, so daß sie das Mycel verdecken. Gegen die Peripherie hin bilden sie Sträußchen von 6—12 und mehr Elementen, welche an der Länge des Fadens inseriert sind. Seitliche Konidien nicht zahlreich. Gegen das Ende des Fadens werden die Sporen seltener; hier befinden sich öfters keine Sporen oder nur eine einzige Spore oder endlich eine Gruppe von 2—3 Sporen. Die Sporulationsweise bietet Uebergangsformen zwischen dem Sp. Beurmanni und Sp. Schencki (MATRUCHOT). Das Vorhandensein von Knospenformen ist für den Parasiten charakteristisch: „Die von den Fäden losgelösten und auf die feuchten Partien der Kultur gefallenen Sporen keimen aus, indem sie ein kurzes Mycel bilden, auf welchem sekundäre Sporen entstehen, und zwar längs oder am Ende des Fadens. Wir haben es hier mit einer Art Konidienknospung zu tun, welche uns für das Sp. Gougeroti charakteristisch erscheint (MATRUCHOT).	Dieser Parasit unterscheidet sich von sämtlichen anderen pathogenen Sporotrichen. Sehr feines Mycel (0,5—1 μ breit) mit kurzen Abschnitten von 6—8 μ, reichlich dichotomisch verzweigt, zooglöaartige Anhäufungen von rundlichen Elementen, 1—1,5 μ groß, im Zentrum des Mycels, aber von ihm abgesondert. Man beobachtet an gewissen Fäden sukzessive Verdickungen, die vielleicht Sporen sein könnten; die Fäden tragen jedoch keine Sporen. Diese mikroskopischen Merkmale entsprechen also nicht dem Genus Sporotrichum. DOR vertritt die Meinung, daß sein Parasit dem von NOCARD bei der Krankheit der Rinder (Farcin) entdeckten Mikroorganismus, welcher eine Nocardia (oder Oospora) darstellt, nahe verwandt ist. Wir haben im Jahre 1906 die von DOR angegebene Bestimmung des Sporotrichum angenommen und werden dieselbe, solange wir keine bessere besitzen, beibehalten. Es wird aber vielleicht später notwendig werden, diesen Parasiten in Oospora (oder Discomyces oder Nocardia) umzutaufen.

	Gruppe der Sporotrichum	
Parasiten	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906. Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Aërobiose und Anaërobiose	Streng aërob.	Streng aërob, mit Ausnahme der pleomorphen Blastomycetenform.
Frequenz und geographische Verbreitung. Klinische Formen	Die Sp. Schencki scheint selten zu sein. Sie ist eine monomorphe Erkrankung und tritt in Form einer aszendierenden gummösen Lymphangitis auf. (In Fällen am Arm nach Verletzung eines Fingers.) Die Krankheit ist bis jetzt einzig in Nordamerika zur Beobachtung gelangt, und zwar kennt man nur zwei sichere Fälle: den Fall von Schenck aus dem Jahre 1898 und denjenigen von Hektoen und Perkins im Jahre 1900. Es ist jedoch zu erwarten, daß bei fortgesetzter Nachforschung sowohl die Zahl der Fälle sowie die Mannigfaltigkeit ihrer klinischen Erscheinungsformen zunehmen wird. Es ist fraglich, ob die neuen, in den Jahren 1909 und 1910 in Nordamerika publizierten Fälle der Schenckschen Sporotrichose zuzuzählen sind.	Die Sporotrichose ist eine sehr formenreiche Krankheit. Sie kann unter den verschiedensten Bildern auftreten und sämtliche Gewebe befallen (S. 243). Diese Sporotrichose ist jedoch die häufigste. Ende 1910 zählte man 200 Fälle. (Frankreich, Schweiz, Oesterreich, Italien, Spanien, Brasilien, Argentinien, Uruguay, Kolumbien, Elsaß-Lothringen, Madagaskar, Indochina, Guyana usw.) (S. 242.)
Pathologische Anatomie.	Die Gummen bieten die gleiche histologische Struktur dar wie chronische Abszesse. Weder von Schenck noch von Perkins wird die Bildung von Follikeln und von tuberkuloiden Riesenzellen erwähnt. Die Läsionen der experimentell bei Tieren erzeugten Erkrankung sind die gleichen wie beim Sporotrichum Beurmanni.	Die anatomischen Reaktionen der Krankheit sind sehr verschieden. Am häufigsten sieht man die Bildung von Gummen oder von nodulären Sporotrichomen. Im Sporotrichom sind die drei reaktiven Erscheinungsformen der Krankheit vereinigt, und zwar entweder miteinander vermischt oder getrennt in drei konzentrisch angeordneten Zonen. Vom Zentrum zur Peripherie unterscheidet man folgende Schichten: 1) Polynukleärer makrophager Abszeß, 2) Mittlere tuberkuloide Zone mit vollständiger oder unvollständigen Follikeln, Riesenzellen, cellulärer Kapillaritis und follikuläre Vaskularitis, 3) Aeußere lymphoconjunctivale bindegewebige, fibrocelluläre Zon (vide unsere 2. Arbeit 1907). Als experimentelle viscerale Läsion findet man nich nur noduläre Bildungen, sondern auch parenchymatöse Degenerationen und Hyperplasien, celluläre Infiltrationen und Sklerosen, mit einem Worte: die meisten bekannten histologischen Prozesse (vide unsere 4. Arbeit 1907, 1908).

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. var. asteroid.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907—1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN-GOUGEROT 1910. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
Streng aërob.	Streng aërob.	Streng aërob, hier und da hat sich die Blastomycetenform auch an unvollkommen anaërobiotische Verhältnisse angepaßt.	?
Eine einzige Beobachtung (SPLENDORE). Die Läsionen saßen am Gesicht und waren seit 20 Tagen entstanden. Sie hatten das blaßrote verruköse Aussehen eines torpiden granulierenden Gewebes und waren an der Basis hart und elastisch. Zwei Maxillardrüsen angeschwollen. Heilung durch Jodkalium.	Bis jetzt nur 2 Fälle beobachtet (JEANSELME und PAUL CHEVALLIER). Bei dem ersten Patienten waren die Läsionen zahlreich, disseminiert, in der Haut u. der Subcutis, in der Iris, in den Epidydimiden, und wahrscheinlich auch im Kniegelenk. Da die Krankheit als Tuberkulose angesehen worden war, so wurde eine Amputation vorgenommen. Bei der zweiten Kranken, die durch Biß einer Ratte an beiden Daumen verletzt worden — es handelte sich um das Tier, welches mit dem vom ersten Kranken stammenden Infektionsmaterial inokuliert wurde — bildete sich am Ort der Verletzung ein zuerst ulzeröser, später ulzerovegetierender Schanker und eine aszendierende gummöse Lymphangitis des Armes und des Vorderarmes.	Eine einzige Beobachtung. Betrifft Fall 11 von DE BEURMANN und GOUGEROT. Es bestand ein einziges, tiefes geschlossenes Gumma im Quadriceps femoris. Patient ging an akuter Tuberkulose ein.	Ein einziger Fall, der von DOR in Lyon beobachtet wurde. Dem Kranken wurde unter ziemlich schwierigen Verhältnissen eine Stecknadel aus der Pharynxwand extrahiert, wobei Risse der Schleimhaut entstanden. 20 Tage nach der Operation erschienen Abszesse im Nacken und hinter dem Ohr. Sie wurden inzidiert und heilten rasch. Ein dritter Abszeß, der tief in den Glutäen, in der Gegend des Ischiadicus, saß, verursachte Temperaturen von 38,5°. Bei der Inzision entleerte sich fettähnlicher, weißlicher Eiter. Vollständige Heilung in 6 Tagen. Nach und nach traten eine Reihe torpider Abszesse ohne Unterbrechung auf, die bis zu 500 g Eiter enthielten. Sie saßen in der Regel an der Ansatzstelle der Extremitäten; Füße, Unterschenkel, Hände und Vorderarme blieben verschont. Die Abszesse befanden sich in der Regel im subaponeurotischen oder submuskulären Zellgewebe und zeigten keine Tendenz zu spontaner Ulzeration. Im Oktober endlich erschien eine linksseitige Mastitis. die an zwei Stellen perforierte. Da die entstandenen Fisteln nicht heilen wollten, war eine Amputation der einen Brust notwendig. Innerhalb 3 Monaten wurden 23 Abszesse beobachtet, die rasch heilten und den Allgemeinzustand nicht beeinträchtigten (Sporotrichose subaiguë à grands abcès multiples disseminées).
Die anatomische Struktur ist derjenigen der sporotrichotischen Verucome gleich, die wir im Jahre 1907 beschrieben haben. Man findet hier die drei beim Sp. Beurmanni beschriebenen Zonen, unregelmäßig vermischt und von starken epithelialen Proliferationen durchsetzt.	Läsionen beim Menschen und Tieren gleich wie beim Sp. Beurmanni.	Die Gumma konnte histologisch nicht untersucht werden. Die experimentellen Läsionen zeigten die gleiche histologische Struktur wie beim Sp. Beurmanni.	Nicht beobachtet.

Parasiten	Gruppe der Sporotrichum	
	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906. Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramond 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Serumdiagnostik.	Nicht beobachtet.	Serum und Körperflüssigkeiten enthalten: Agglutinine und Coagglutinine (Titer: 1:100 bis 1:1800, gewöhnlich 1:400), Antikörper und Mitantikörper (Komplementfixatoren Widal und Abrami), Präcipitine (Widal, Sicard u. Gougerot), Opsonine (Milhit), Sensibilisatoren (de Beurmann u. Gougerot). Durch Intradermoreaktion haben wir die Sensibilisierung des Organismus nachgewiesen. Anaphylaxie durch Inokulationen der Ratten bewiesen. Cosensibilisatoren (Gougerot). Durch Inokulation zuerst von getöteten und dann von mehr und mehr virulenten Kulturen erhält man Vaccinations- und Immunisationserscheinungen. Das Serum der vorbehandelten Tiere hat präventive und kurative Eigenschaften, obwohl es in vitro nicht parasitizid wirkt (Gougerot, Abrami, Brissaud und Joltrain).
Virulenz (experimentelle Sporotrichose).	Schwach virulent. Pathogen für Mäuse und Ratten, wenig oder gar nicht für Kaninchen und Meerschweinchen, nicht pathogen für Hunde. Die von Schenck und Hektoen im Tierversuch beobachteten Läsionen sind wenig mannigfaltig. Bei subkutaner Impfung von Mäusen entsteht ein lokaler Abszeß und eine generalisierte Septikämie; bei intraperitonealer Impfung kommt es zu einer hyperakuten eitrigen oder miliaren Peritonitis, welcher sich später (nach 2 Monaten) bei weißen Ratten eine Orchitis anschließt.	Die wilden Stämme sind fast nicht virulent. Die Virulenz kann durch Mäusepassagen erhöht werden. Die aus menschlichen Läsionen gezüchteten Pilze sind ebenfalls schwach virulent und können desgleichen vermittels Passage durch Ratten in ihrer Virulenz gesteigert werden. Durch fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden wird die Virulenz abgeschwächt. Pathogen für Ratten, Mäuse (junge und alte), Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen (nur junge) etc. Die Ratten eignen sich am besten für die experimentelle Infektion. Die von de Beurmann, Gougerot u. Vaucher beobachteten Läsionen sind sehr verschiedener Natur. Sie können sämtliche Gewebe befallen und sämtliche Entzündungsformen annehmen: Nephritis, Lebercirrhose, Adenitis, Meningitis, Endocarditis usw. Die experimentelle Sporotrichose kann lokalisierter oder generalisierter Natur sein und sämtliche Abstufungen zwischen den akutesten Formen (septikämische oder miliare Form), die rasch töten, bis zu den chronischen heilbaren Formen (vide unsere 4. Arbeit) umfassen.
Spontane Sporotrichose der Tiere.	Sporotrichose des Pferdes (Page, Frotingham u. Paige, Mohler in Nordamerika).	Sporotrichose der Ratten (Lutz u. Splendore, Sao Paolo-Brasilien), der Hunde (Gougerot u. Caraven, Paris), der Maultiere und Pferde (Carougeau in Madagaskar).

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. var. asteroid.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907—1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN-GOUGEROT 1910. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
Nicht beobachtet.	Das Serum des ersten Kranken agglutinierte den homologen Parasiten in Verdünnungen von 1 : 500 und das Sp. Beurmanni in Verdünnung von 1:300. Im Komplementbindungsversuch tritt Fixation ein bei Anwesenheit von Sp. Jeanselmei, Sp. Beurmanni und von Oospora als Antigen. — Das Serum der zweiten Kranken agglutinierte in Verdünnungen von 1 : 50.	Nicht untersucht, weil der Fall noch vor der Publikation der Arbeiten von WIDAL u. ABRAMI zur Beobachtung gelangte. Bei Benutzung von Kulturen des Sp. Beurmanni und Sera von Kranken, die mit den anderen Sporotrichenarten infiziert sind, beobachtet man eine Gruppenagglutination und eine ebensolche Gruppenfixation im Komplementbindungsversuch, jedoch stets schwächer als gegenüber dem homologen Stamm. In ähnlicher Weise verhält es sich mit Beziehung auf das Phänomen der Sensibilisierung, die ebenfalls nur schwach auftritt.	Nicht beobachtet.
Die Virulenz ist schwächer als bei den meisten Sporotrichen Beurmanni. Pathogen für junge Ratten (nicht für erwachsene), junge Meerschweinchen und für das Beuteltier. Junge Ratten gehen infolge der Impfung innerhalb 2—3 Monaten ein, und zwar mit Bildung von Knötchen in der Leber und den anderen inneren Organen. Bei den Tieren findet man die gleichen asteroïden Formen wie in den Menschengeneten.	Gleich wie bei Sp. Beurmanni; das gilt auch von den experimentell erzeugten Läsionen.	Bei der ersten Ueberimpfung ist die Virulenz ähnlich derjenigen des Sp. Beurmanni, nur etwas schwächer. Die experimentellen Läsionen verhalten sich ebenfalls wie bei der Sp. Beurmanni: sie sind polymorph und können sämtliche Gewebe befallen. Die durch Tierpassage erhöhte Virulenz nimmt in den Kulturen rasch ab bis ihrem völligen Erlöschen.	Für die gewöhnlichen Laboratoriumstiere nicht virulent. Die mit Eiter aus menschlichen Läsionen subkutan geimpften Kaninchen und Meerschweinchen zeigen nur einen lokalen phlegmonösen Abszeß, der sich nicht ausbreitet; die nochmalige Impfung bleibt resultatlos. Im Eiter ist der Parasit mikroskopisch noch nicht nachgewiesen worden. Impfung von Ratte und Maus nicht versucht. Einimpfungen der Kulturen blieben negativ.
—	—	—	—

	Gruppe der Sporotrichum	
Parasiten	Sp. Schencki (Hektoen u. Perkins) de Beurmann u. Gougerot 1906. Synonym: Sporothrix Schencki Hektoen u. Perkins. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Schencki.	Sp. Beurmanni Matruchot u. Ramot 1905. Synonyme: Trichosporium, Rhinocladium, Sporotrichopsis Beurmanni. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Beurmanni.
Vitalität und Resistenz.	Gegen Einflüsse des Alters und der Witterung sind die Sporotrichen sehr resistent. (Eine Kultur war noch nach 3 Jahren überimpfbar, Gougerot); ebenso sind sie gegen Kälte resistent (nach 18-wöchentlichem Aufenthalt bei 0° waren die Kulturen noch am Leben). Geringe Wärmeresistenz, Kulturen bei 45° nach 60, bei 53° nach 15 Min. abgetötet. Die Wärmeresistenz ist jedoch gering. Die Kulturen sterben ab bei 60° nach 4—5 Min., bei 59° nach 5—10 Min., bei 61—62° nach 2 Min., bei 65° nach $1^1/_2$ Min. (Schenck und Hektoen).	Resistenz noch größer als bei vorigem, wahrscheinlich infolge von Bildung von Chlamydosporen.
Fundort.	Nicht beobachtet. Sehr wahrscheinlich als Saprophyt in der Natur vorkommend, jedoch bis jetzt noch nicht aufgefunden.	Das Sp. Beurmanni wurde 2mal von Gougerot in der Natur, in den französischen Alpen, gefunden (an der Rinde einer Buche und an einem Schachtelhalm, der am Fuße des Baumes wuchs, ein andermal auf Haferkörnern). Diese wilden Sporotrichen waren mikroskopisch dem Sp. Beurmanni des Menschen ähnlich, desgleichen die Kulturen desselben. Ihre anfänglich schwache Virulenz wurde durch Rattenpassage so erhöht, daß sie schließlich diejenige der menschlichen Sporotrichose erreichte, ja sogar noch überstieg.

nahe verwandt, aber trotzdem als artverschieden zu betrachten hat, und wir schlagen daher für den Parasiten von Splendore die Bezeichnung: „Sp. Beurmanni var. asteroïdes“ vor.

III. Vergleich zwischen dem Sp. Schencki-Beurmanni und dem Sp. indicum (siehe Anmerkung, S. 224).

IV. Vergleich zwischen dem Sp. Schencki-Beurmanni und dem Sp. Jeanselmei.

Diese beiden Parasiten sind identisch und unterscheiden sich nur hinsichtlich des Aussehens ihrer Kulturen (siehe Tafel) und durch die frühzeitig, oft sogar sofort auftretende Neigung zum Pleomorphismus. Da das makroskopische Aussehen der Kulturen auf den Nährmedien nach unserer Meinung das beste Differenzierungsmittel darstellt, so genügen die dabei gewonnenen Merkmale, um die beiden Arten zu unterscheiden.

Gegen diese Auffassung kann nicht eingewendet werden, daß das Sp. Jeanselmei mit der pleomorphen Form des Sp. Beurmanni identisch ist, da das charakteristische Aussehen des Sp. Jeanselmei bereits in den ersten Kulturen zutage tritt und mit dem typischen Bilde, das das Sp. Beurmanni darbietet, keineswegs identifiziert werden kann. Hingegen tritt beim Sp. Beurmanni die Aehnlichkeit mit den Kulturen des Sp. Jeanselmei nur nach

Schencki-Beurmanni.			
Sp. Beurm. var. asteroides (SPLENDORE 1908) DE BEURM.-GOUGEROT 1910. Syn.: Sp. asteroides SPLENDORE. Ev. Syn.: Sp. Schencki-Beurm. var. asteroid.	Sp. Jeanselmei BRUMPT u. LANGERON 1910. Ev. Synonym: Sp. Schencki-Beurmanni var. Jeanselmei.	Sp. Gougeroti MATRUCHOT 1907—1910. Ev. Synonym: Torula Gougeroti (nach SACCARDO).	Sp. Dori DE BEURMANN-GOUGEROT 1910. Synonyme: Oospora, Discomyces, Nocardia Dori.
Nicht beobachtet.	Wie Sp. Beurmanni.	Aehnlich wie bei der Sp. Beurmanni, aber etwas stärker. Ebenso ist die Arsenfestigkeit stärker.	Nicht beobachtet.
—	Nicht beobachtet.	Noch nicht in der Natur beobachtet.	Nicht beobachtet.

längerer Fortzüchtung und erst nach zahlreichen Ueberimpfungen auf, und dieser Pleomorphismus kann, mit wenigen Ausnahmen, jederzeit wieder zur Norm zurückgeführt werden.

Wenn es aber auch möglich wäre, das Sp. Jeanselmei in den Typus Sp. Beurmanni umzuzüchten, so würde der Parasit von JEANSELME auf Grund seiner besonderen Eigenschaften es verdienen (siehe Tafel), durch die Bezeichnung Sp. Beurmanni var. Jeanselmei unterschieden zu werden.

V. Vergleich zwischen dem Sp. Gougeroti und der Gruppe Sp. Schencki-Beurmanni.

Die Unterschiede der beiden Parasiten ergeben sich leicht aus der beigegebenen Tafel. Das Sp. Gougeroti stellt einen Typus dar (zweite Gruppe), welcher von den nahestehenden Sporotrichen, die die erste Gruppe und die Gruppe Sp. Schencki-Beurmanni bilden, verschieden ist.

VI. Vergleich zwischen dem Sp. Dori und den anderen Sporotrichen.

Das Sp. Dori unterscheidet sich von allen andern Sporotrichen und man kann sich deshalb fragen, ob dasselbe überhaupt zu der Sporotrichengruppe zu zählen ist, oder ob es vielleicht angebrachter ist, diesen Parasiten unter die Oosporen (Discomyceten oder Nocardia) einzureihen.

Tabelle 2.

Chemische Zusammensetzung*) (nach Blanchetière und Gougerot) der Sp. Beurmanni und der Sp. Gougeroti.

	Sp. Beurmanni	Sp. Gougeroti
Mikrochemisch	Granuliertes Protoplasma, mit kleineren oder größeren Körnchen, von welchen die einen die Eiweißreaktionen zeigen, die anderen die des Chromatins, andere wieder geben die metachromatische Reaktion. Im Protoplasma Glykogen- und Fetttröpfchen; die einen sind unveränderlich, die anderen labil (Lecithin). Die Fadenmembran scheint nicht aus Cellulose zu bestehen.	
	Vorkommen von Pigment in den Fäden inkonstant. Stets in den Sporen.	Pigment häufig in den Fäden, aber nicht konstant; in den Sporen konstant.
Makrochemische Zusammensetzung in Proz.		
Stickstoff	2,41	3,65
Asche	1,55	1,80
Toxinen		
Exotoxine (lösliche Toxine)	In kleiner unwirksamer Menge (Sensibilisierung möglich).	
Unlösliche Endotoxine		
Sporoätherin (Aetherextrakt)	17,26	19,36
Chloroformextrakt nach Aetherbehandlung	3,92	2,32
Sporochloroformin (Chloroformextrakt)	20,66	20,78
Aetherextrakt nach Chloroformbehandlung	1,48	0,40
Lösliche Endotoxine		
Alkoholtoxine (alkoholischer Extrakt nach Behandlung mit Aether und Chloroform)	11,71	9,36
Acidotoxine (Essigsäureextrakt) / Alkalitoxine (Sodaextrakt)	in ziemlich großer Menge; genaue Bestimmung unmöglich.	
Rückstand der Mikrobenkörper nach Behandlung mit Aether und Chloroform:		
Stickstoff	3,15	4,35
Asche	2,00	2,25
Rückstand der Mikrobenkörper nach Behandlung mit Aether, Chloroform und Alkohol		
Stickstoff	2,71	3,96
Asche	2,30	2,34

Biologische Wirkung der Toxine (nach Gougerot und Blanchetière).

Das Sp. Beurmanni und Sp. Gougeroti**) sezernieren kleine Mengen von Exotoxin (diffundierbare, lösliche Toxine). Sie bilden hauptsächlich Endotoxine (adherente, unlösliche Toxine): Sporoätherin, Sporochloroformin usw., sowie lösliche Toxine, welche intermediäre Toxine sind, die lokale und allgemeine Wirkungen auslösen können: Alkoholotoxine, Acidotoxine, Alkalitoxine. Das Totaltoxin (abgetötete Bakterienleiber), verursacht dieselben histologischen Läsionen, wie die lebenden

*) und **) Diese Fragen wurden bei den anderen Sporotrichen nicht studiert.

Pilze (Sporotrichome mit den drei Zonen). GOUGEROT und BLANCHETIÈRE haben zwischen der Wirkung des Sporoätherins und des Sporochloroformins dieselben Unterschiede konstatiert wie bei den Chloroformextrakten der Tuberkelbacillen. Der Alkaliextrakt ist unter den löslichen Toxinen der wirksamste. Die Rückstandstoxine (Mikrobenkörper durch verschiedene Lösungsmittel extrahiert) haben noch eine erhebliche Wirkung. — Die Polynukleose ist nicht so ausgesprochen wie bei den Totaltoxinen, die epithelioide Degeneration hingegen ist stärker, die Sklerose mäßiger.

Tabelle 3.

Diastatische Sekretionen und Gärungen.
(Nach BLANCHETIÈRE und GOUGEROT).

	Sp. Schencki.	Sp. Beurmanni	Sp. Gougeroti
Erstarrtes Serum	Ueppige Kultur. Keine oder inkonstante Verflüssigung	Dürftige Kult. Sonst wie bei Sp. Schencki	Zieml. reichl. Kultur. Keine Verflüssig.
Blutnährböden	Keine Hämolyse	Keine Hämolyse	Keine Hämolyse
Zuckergelatine (Protease)	Verflüssigt	Verflüssigt	Keine Verflüssigung
Stärkekleister	"	"	" "
Milch	Keine Koagulation. Inkonstante Gärung, wodurch die Farbe der Lackmusmilch verändert wird (BLANCHETIÈRE u. GOUGEROT). Nach SCHENCK und HEKTOEN keine Farbenveränderung	Keine Koagulation. Keine Gärung	Keine Koagulation Keine Gärung
Labferment	—	—	—
Kasease	—	—	—
Erstarrtes Albumin	Keine Verflüssigung. Keine Peptonisierung	Wie bei Sp. Schencki	Wie bei Sp. Schencki
Pepsin	—	—	—
Trypsin	—	—	—
Saponase	—	—	—
Indol	—	—	—
Urease	?	?	?
Nitrite und Nitrate	—	—	—
Oxydase	+	+	+
Fixierung des Luftstickstoffs	+	+	+
Glyzerin	+	+	+
Mannit	—	—	—
Dulcit	—	—	—
Glykose	+	+	+
Galaktose	+	+	—
Lävulose	+	+	—
Saccharose	—	+	+
Maltose	+	+	—
Laktose	+	—	—
Dextrin (chemisch dargestellt)	—	—	—
Inulin	+	+	—
Amidon (keine Alkoholbildner)	+	+	—

Die Parasiten wirken also wie schwache Milchfermente („ferment lactique“). Bei der Vergärung der verschiedenen oben genannten Substanzen wird ausschließlich Milchsäure gebildet. Bei der Vergärung der Maltose, Laktose und des Inulin geht die Hydrolyse voran. Wenn man die zuckerhaltigen Nährböden durch CO_3Ca neutral macht, so wird die Milchsäure angegriffen unter Bildung von Essigsäure.

VII. Vergleich zwischen den pathogenen und den wilden Rassen.

Das Studium dieser Frage durch Smith, Schenck, Hektoen, Matruchot & Ramond, sowie unsere eigenen Arbeiten und die Arbeiten von Pinoy, Vuillemin, Gueguen, Brumpt und Langeron etc. haben gezeigt, daß die pathogenen Sporotrichen neue Arten darstellen, welche keiner Gruppe der saprophytischen Sporotrichen der Pflanzen, die früher beschrieben worden sind, angereiht werden können. Die ersten Vertreter des Sp. Beurmanni, welche in der Außenwelt angetroffen wurden, sind von Gougerot im Jahre 1908 entdeckt, nachdem sie schon früher beim Menschen studiert worden waren*).

5. Die botanische Stellung der pathogenen Sporotrichen.

Man kann sich zunächst fragen, ob die Bezeichnung „Sporotrichum" die zutreffendste ist für die charakteristischen Merkmale dieses Parasiten, oder ob es angebrachter wäre, Namen wie „Oospora", „Bothrytis", „Trichosporium" (Lutz & Splendore, Vuillemin, Trabut), „Rhinocladium" (diese Bezeichnung wurde von Vuillemin für das Sp. Beurmanni gebraucht), „Torula" (von Saccardo für das Sp. Gougeroti vorgeschlagen) zu wählen, oder gar, wie es Gueguen vorgeschlagen hat, daraus eine neue Species, die Sporotrichopsis, zu schaffen. Matruchot hat aber in einer vortrefflichen kritischen Arbeit gezeigt, daß die Bezeichnung Sporotrichum die beste ist und daß dieselbe solange die höheren, allerdings nur hypothetischen Reproduktionsformen noch nicht entdeckt sind, wodurch es möglich würde, die Sporotrichen diesen vollkommeneren Arten anzureihen, beibehalten werden muß. „Der Erreger der von de Beurmann & Gougerot beschriebenen Krankheit, sagt Matruchot, soll die Bezeichnung Sp. Beurmanni behalten; in jedem Falle ist es angezeigt, das Wort „Sporotrichum" für die Konidienformen des Pilzes **), und den Ausdruck „Sporotrichose" für die von ihm bei Menschen und Tieren erzeugte Krankheit zu reservieren".

Die Sporotrichose de Beurmann (de Beurmann-Gougerotsche Krankheit).

Unter den Sporotrichosen beansprucht wohl die Sporotrichose, welche durch das Sporotrichum Beurmanni verursacht wird, in praktischer Beziehung die größte Bedeutung, da sie die häufigste Form darstellt. Aber auch in theoretischer Hinsicht muß ihr der Vorrang eingeräumt werden, weil sie den Ausgangspunkt für das Studium der anderen Sporotrichosen und der verwandten Mykosen gebildet hat.

Die Häufigkeit ihres Vorkommens erscheint von Tag zu Tag größer, während über die Sporotrichose von Schenck bis jetzt nur zwei sichere Beobachtungen vorliegen (Schenck, Hektoen & Perkins), wozu noch vielleicht einige Befunde in Amerika und auf Kuba aus den Jahren 1909—1910 hinzuzurechnen wären. Dagegen ist die Sporotrichose von Dor, Gougerot, Splendore, Castellani, Jeanselme nur durch ganz vereinzelte Fälle vertreten. Die Zahl der bekannt werdenden Fälle der de Beurmann-Gougerotschen Krankheit nimmt stetig zu. „Bis März 1907 waren wir mit de Beurmann und Ramond die einzigen, welche diese Mykose beobachtet hatten und die vier ersten Fälle sind von uns persönlich studiert worden." Seit dieser Zeit sind bis zum Jahre 1909 mehr als 100 Fälle bekannt geworden, und gegenwärtig gehört die Krankheit in Frankreich so wenig zu den Raritäten, daß in den medizinischen Gesellschaften nur noch

*) Wir haben in unserer 10. Arbeit nachweisen können, daß die bibliographische Angabe verschiedener Autoren: „Hêtre Ballroth 1859" in jeder Beziehung irrtümlich ist.

**) Mit den Sporotrichen verhält es sich ähnlich wie gegenwärtig mit den Aspergillen, die die Konidienform des Eurotium darstellen.

die atypischen Formen vorgestellt werden. Im Jahre 1911 zählte man nicht weniger als 200 Fälle. Wir sind aber überzeugt, daß sowohl in Frankreich, wie namentlich im Auslande noch zahlreiche Fälle von Sporotrichose vorhanden sind, die von den Aerzten in ihrem Wesen nicht erkannt werden, weil häufig an das Vorkommen dieser Mykose nicht gedacht wird und weil die so einfachen Mittel, die zu ihrer Diagnostizierung führen, vernachlässigt werden. Dadurch entsteht für manchen Kranken großer Schaden.

Die geographische Verbreitung dieser Mykose ist eine sehr ausgedehnte. Ueberall, wo systematisch nach ihr geforscht wurde, konnte sie auch aufgefunden werden. In Frankreich wurde die Krankheit beobachtet von Spillmann & Gruyer in Nancy, von Bonnet in Lyon, von Boisseau & Fulconis in Nizza, von Maurice Lagoutte & Briau in Creuzot, von Roulacroix & Wyze Lauzun, von Perrin in Marseille, von Rispal & Dalous, von Rouviere in Toulouse, von Boureau in Tours, von Pagniez & Bax in Amiens, von Sabrazès & Guyot, von Dubreuilh, Petges Bonin in Bordeaux etc. Im Auslande haben sich damit beschäftigt Lutz & Splendore, Lindemberg in São Paolo in Brasilien, Balina & Marco del Pont in Buenos Aires, Greco in Uruguay, Lerat in Brüssel, Bruno Bloch in Basel, Jadassohn & Robert Stein in Bern, du Bois & Oltramare in Genf, Dind in Lausanne, Krenn & Schrameck in Wien, Arndt, Fielitz in Berlin, Carougeau in Madagaskar, Wolf & Hügel in Straßburg, Seguin in Hanoï, Henry in Guyana, E. de Oyarzabel in Madrid, Campana, Curcio, Caruccio, Antonio in Rom, Lutati in Turin, Posada Berrio in Medellin (Kolumbien). Die Sporotrichose ist also, wie man sieht, ein über die ganze Welt verbreitetes Leiden.

Symptomatologie.

Die klinischen Formen, in welchen die Krankheit auftritt, sind außerordentlich zahlreich und wechselnd. Die Sporotrichose interessiert nicht nur den Dermatologen, sondern sie beansprucht in gleichem Maße das Interesse des Chirurgen, Internisten, Ophthalmologen, Otorhinologen, da die Krankheit fast alle Gewebe befallen kann.

Eine Aufzählung der verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Sporotrichose liefert zahlreich die beste Illustration für die Mannigfaltigkeit der Symptomatologie. Nach de Beurmann & Ramond, welche im Jahre 1903 die ersten Beobachtungen veröffentlichten, haben wir 1906 die disseminierte gummöse Form charakterisiert und die Häufigkeit ihres Vorkommens hervorgehoben (II, III)*).

In Gemeinschaft mit Danlos & Deroye haben wir auf die großen Abszesse und die sekundäre Lymphangitis, als die disseminierte Form der Krankheit, aufmerksam gemacht (IV). Zusammen mit de Beurmann haben wir neue Formen entdeckt: die papulösen, papulo-vesikulösen und ulzerösen Hautsporotrichosiden (III, VI, XII); die disseminierte, ulzeröse, subkutane, gummöse Form, welche bald einen tuberkuloiden (IV), bald einen syphiloiden oder ekthymatösen (VI) Typus annimmt; den Primäraffekt („chancre sporotrichotique"

*) Die römischen Zahlen bezeichnen die Kranken, und zwar in chronologischer Reihenfolge, entsprechend dem Erscheinungsdatum der diese Fälle betreffenden Publikation.

oder die Läsionen an der Eingangspforte), welcher in Form einer verrukösen und papillomatösen kutanen Sporotrichosidie auftritt und von einer zentripetalen Lymphangitis begleitet wird (XII); die primäre sporotrichotische Lymphangitis (XIII); das sporotrichotische Verrukom als Folge einer sekundären Infektion (XII); die vesiko-pustulösen, acneiformen Läsionen und die sporotrichotischen Follikulitiden (VI, XII); die ekzematösen und pityriasisähnlichen Epidermitiden (XII, XIII); die Sporotrichosen der Schleimhäute (VI) und der Mammae (IV); die warmen sporotrichotischen Abszesse (XIII). — Monier Vinard hat die trichophytoide Epidermitis beschrieben, welche nach ulzerierten Gummen auftritt (VII). Brissaud & Rathery haben die Existenz der intramuskulären sporotrichotischen Gummen nachgewiesen, welche bei unserem Kranken (XI) nur vermutet wurden, und die gleichen Autoren haben den ersten Fall der akuten febrilen Form mit sukzessiven Nachschüben beobachtet (XVI). de Beurmann, Gastou & Brodier haben den ersten Fall von Sporotrichose des Larynx beobachtet; dieser Fall gelangte später unter Letulle & Debré zur Autopsie und wurde durch die Beobachtung von de Beurmann & Gougerot (VI) bestätigt. Danlos & Blanc haben den ersten Fall einer Sporotrichose der Lider gesehen. Sicard, Bith & Gougerot, Brocq & Fage haben die ersten Fälle von bakteriologisch festgestellter sporotrichotischer Osteitis beobachtet, Bonnet in Lyon, Gougerot & Dubosq die ersten Fälle von spontaner Fraktur, Hudelo, Monier-Vinard, Braun & Merle den ersten Fall von Synovitis. Moure hat die Existenz der sporotrichotischen Adenitis festgestellt, was nachher durch die Autopsiebefunde, die von Pierre Marie & Gougerot erhoben wurden, bestätigt werden konnte. Morax & Attilio Fava haben die ersten Fälle von primärer Conjunctivitis veröffentlicht, Pierre Marie & Gougerot den ersten Fall einer hypertrophischen, primären Osteitis der Tibia mit ulzeröser Lymphangitis und sporotrichotischer Adenitis. de Beurmann & Gougerot berichteten über eine Beobachtung von Maurice Lagoutte & Briau, welche den ersten Fall einer Sporotrichose betrifft, die mit Osteoarthritis, Panophthalmie, Orchiepidydimitis einhergehend, unter Kachexie zum Tode führte. de Beurmann & Gougerot haben in Gemeinschaft mit Vernes den ersten Fall von primärer Osteitis mit intraossealen Abszessen beschrieben, mit Verdun den ersten Fall von sporotrichotischer Pityriasis, mit Bith & Heuyer den ersten Fall von multiplen großen Abszessen. Landouzy & Gougerot haben den ersten Fall von sporotrichotischem Pemphigus gesehen und beschrieben; Moure, Landouzy, Gougerot den ersten Fall einer Osteoarthritis usw.

Unsere experimentellen Untersuchungen haben das Vorkommen der visceralen Sporotrichose festgestellt, und in der Tat ist erst neulich von Rochard Duval & Bodolec ein Fall von Pyelonephritis, von Seguin ein Fall von generalisierter febriler Sporotrichose mit Lungenhyperämien, von Chantemesse & Rodriguez ein schöner Fall von subkutaner, tödlich verlaufender sporotrichotischer Bronchopneumonie beschrieben worden.

Die Zahl der Fälle ist im stetigen Wachsen begriffen und zu den alten bereits bekannten Formen gesellen sich immer neue hinzu. Die Läsionen der Krankheit sind äußerst mannigfaltig. Bald treten nur subkutane nicht ulzerierende, oder ulzerierende Gummen auf, bald

findet man bei demselben Kranken kutane, subkutane und osseale Läsionen, bald erscheinen die Manifestationen nur vereinzelt, wie die primäre Knochensporotrichose usw.

Klinische Diagnose.

Diese Mannigfaltigkeit im Symptomenbilde der Sporotrichose bedingt erhebliche Schwierigkeiten bei der klinischen Diagnose der Krankheit. Die Aehnlichkeit der Sporotrichose mit der Tuberkulose, der Syphilis und den bakteriellen Eiterungsprozessen ist außerordentlich groß. Die nicht ulzerative disseminierte gummöse Form kann die Syphilis, die Tuberkulose, die Finnenkrankheit und sogar die symmetrische Lipomatose vortäuschen. Die ulzerative disseminierte, gummöse Form ähnelt der Tuberkulose, der Syphilis, dem bakteriellen Ekthyma, der Furunkulose. Die sporotrichotische Lymphangitis und der verruköse Schanker ist leicht mit der Tuberkulose, ja sogar mit dem Rotz zu verwechseln. Ein akutes Sporotrichom kann für einen Streptokokkenabszeß gehalten werden und eine akute febrile Sporotrichose für eine Kokkenpyämie. In früherer Zeit waren die Fehldiagnosen, zum Schaden der Kranken, ziemlich zahlreich und selbst heute können bei Knochen- und Gelenkaffektionen Irrtümer nur vermieden werden, wenn man sich daran gewöhnt, diese Mykose stets in Betracht zu ziehen. Auf Grund der Merkmale, die wir im Jahre 1906 angegeben haben, ist jetzt die Diagnose der „Sporotrichose gommeuse disséminée" öfters möglich, und sie kann in einigen Fällen sogar mit großer Leichtigkeit gestellt werden. Bereits im Jahre 1906 stellten wir mit de Beurmann in der Sprechstunde im Hôpital St. Louis bei unserem Kranken III zum größten Erstaunen der anwesenden Aerzte die Diagnose Sporotrichose, die einige Tage darauf durch den kulturellen Befund bestätigt wurde.

Für die Erkennung der Krankheit sind von mir im Jahre 1906 folgende Merkmale aufgestellt worden:

Befund von zahlreichen Läsionen bei fast ungestörtem gutem Allgemeinbefinden.

Beginn der Läsionen mit indolenten Knötchen, die allmählich in Abszesse übergehen. Partielle, schalenförmige Erweichung der Knötchen.

Ulzerationen, die anfänglich schmal sind und später sich ausbreiten. Zackige Ränder. Violette Verfärbung der Abszeßränder, die manchmal pigmentiert erscheinen. Freie unterminierte Ränder der Ulzerationen, die Krypten bedecken, in denen sich der Eiter ansammelt.

Kontrast zwischen der geringen Ausdehnung der Ulzeration und der Verbreitung der gummösen Erweichung.

Vorhandensein mehrerer kleiner Oeffnungen oder zweier nahe beieinander liegender Ulzerationen für ein einziges Gumma und Verbindung dieser ulzerierten Stellen durch eine schmale Brücke von violett verfärbter Haut.

Schleimiger Eiter oder zitronengelbe Flüssigkeit.

Die Leichtigkeit, mit welcher Autoinokulationen zustande kommen.

Kalte, indolente Tumoren.

Vernarbung mit Persistenz des Abszesses unter der Haut.

Flache, schmale oder breite, weiche, mit zackigen und pigmentierten Rändern versehene Narben. Gewöhnliches Fehlen von Adenitis usw. (Gougerot, Gazette des Hôpitaux, 1909, p. 942).

Aber trotz der großen Sicherheit, mit welcher die klinische Diagnose auf Grund der angeführten Momente gestellt werden kann, wird man doch die bakteriologische Prüfung niemals vernachlässigen.

Bakteriologische Diagnose.

Die Ausführung der bakteriologischen Diagnose ist leicht und jedem Praktiker, auch wenn ihm kein Laboratorium zur Verfügung steht, zugänglich.

„Die Einfachheit und die Raschheit der von de Beurmann & Gougerot angegebenen Methode — die „Culture à froid“ auf Traubenzucker-Peptonagar — ist so groß, schreibt Landouzy, daß wir berechtigt sind, von jedem Studierenden oder Praktiker die Ausführung derselben zu verlangen. Ein Laboratorium ist dabei entbehrlich, da man kein Mikroskop und keinen Brutschrank braucht. Die Impfung kann am Krankenbett erfolgen. Die Röhrchen bleiben bei Zimmertemperatur. Weitere Kenntnisse in der bakteriologischen Technik sind nicht erforderlich, da schon das makroskopische Aussehen der Kulturen entscheidend ist. Es genügt also die bloße Betrachtung der Röhrchen und man braucht dabei nur das Aussehen der Spirotrichosekulturen zu kennen. Am ersten Tage erfordert die Untersuchung nur soviel Zeit, wie sie für die Entnahme des Eiters erforderlich ist, d. h. 3—4 Minuten, und am folgenden Tage ist ein Blick auf die Kultur ausreichend. Man kann also sagen, daß diese Prüfung so einfach und so rasch durchzuführen ist, wie die Untersuchung auf Eiweiß und Zucker am Krankenbett.“

Die von uns angegebene Vorschrift muß in jeder Beziehung genau befolgt werden. Sie lautet:

1) Verwendung eines besonderen Nährmediums, des Traubenzucker-Peptonagars von Sabouraud (Wasser 1000 g, Pepton 10 g, Traubenzucker 40 g, Agar 18 g; nicht alkalisieren).

2) Impfung einer größeren Menge Eiter (je 1 ccm per Röhrchen, wenn möglich) auf drei Röhrchen, die nicht mit Gummikappe geschlossen werden dürfen.

3) Belassen der Kulturen bei einer Zimmertemperatur von 18 bis 28° C. Wenn erforderlich, muß das Zimmer geheizt werden. Auch sollen die Kulturen vor der Einwirkung antiseptischer Gase geschützt werden. Die Temperatur des Brutschrankes würde die Kultur beeinträchtigen. Nach 4—12 Tagen entwickeln sich charakteristische Kolonien, deren bloßes Aussehen — sie sind gefältelt und erscheinen zuerst weiß, später schokoladebraun oder auch braunschwarz verfärbt — die Diagnose der Mykose sichert (siehe Fig. 19, 20, 21).

„Wenn der Arzt ein Mikroskop mit Trockensystem besitzt (die teuern Oelimmersionen sind entbehrlich), fügt Landouzy hinzu, so kann er die Stellung der Diagnose auf Grund des von Gougerot eingeführten, höchst einfachen Verfahrens beschleunigen, indem er den Eiter längs der Röhrchenwand fließen läßt. Unter solchen Umständen kann die Diagnose schon innerhalb 2 oder 3 Tagen gestellt werden. Bei der Impfung läßt man ein Tröpfchen Eiter auf die trockene

Wand des Röhrchens gegenüber der Agarsäule, und zwar in den Winkel, welcher durch die Röhrchenwand und die Ebene des Agars gebildet wird, fallen. Die Pilze entwickeln sich dabei auf der Röhrchenwand, und es ist in diesem Falle sehr leicht, sie aufzufinden und mikroskopisch zu untersuchen, bevor noch die Kolonien für das unbewaffnete Auge sichtbar geworden sind. Präparate und Färbungen sind nicht notwendig. Bei diesem Verfahren kann die Struktur des Pilzes besser wahrgenommen werden, als mittels Ausstrichpräparaten, und gerade so gut, wie mit Hilfe des hängenden Tropfens (siehe Fig. 22, 23, 24, 25).

„Verfügt endlich der Arzt über das nötige Instrumentarium, um die Widalsche Typhusreaktion auszuführen und besitzt er die er-

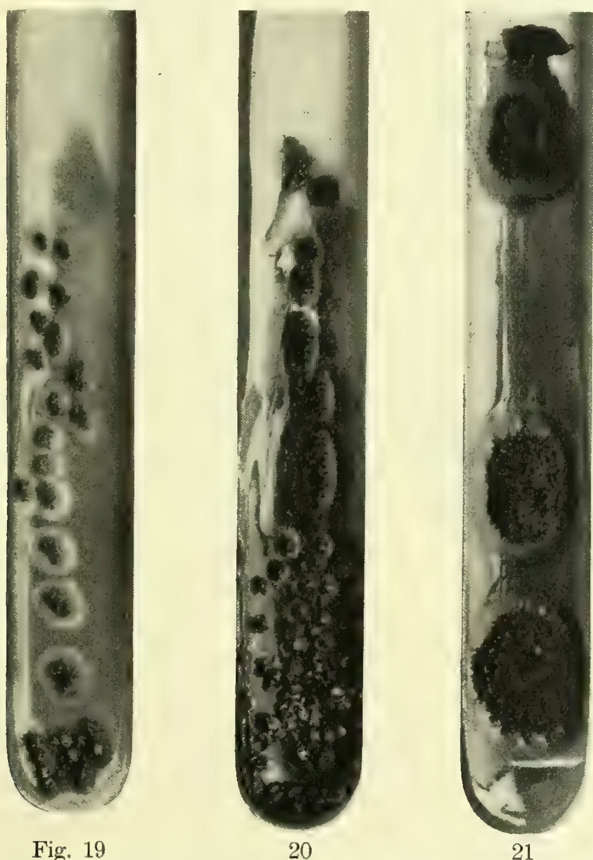


Fig. 19 20 21

Fig. 19, 20 und 21. Diagnose der Sporotrichose vermittels der „Culture à froid“ auf Sabouraudschem Nähragar. Technik von de Beurmann und Gougerot.

Der Eiter wird in einer Menge von 1 ccm auf dem Sabouraudschen Traubenzucker-Agar ausgestrichen und die Röhrchen, ohne mit Gummikappen versehen zu werden, bei Zimmertemperatur belassen. Nach 4—10 Tagen erscheinen dann die Kolonien, deren charakteristische, makroskopisch wahrnehmbare Gestaltung die Diagnose sichert. Es gibt keine einfachere und zuverlässigere Technik, da dazu nichts weiter gehört, als die Entnahme des Impfmaterials und später die tägliche rasche Beobachtung der Kulturen. Fig. 19. Originalkulturen. Ganz junge weiße Kolonien. Fig. 20. Originalkultur mit Kolonien, deren Verfärbung bereits ins Schokoladenbraune übergeht. Fig. 21. Ueberimpfte Kulturen.

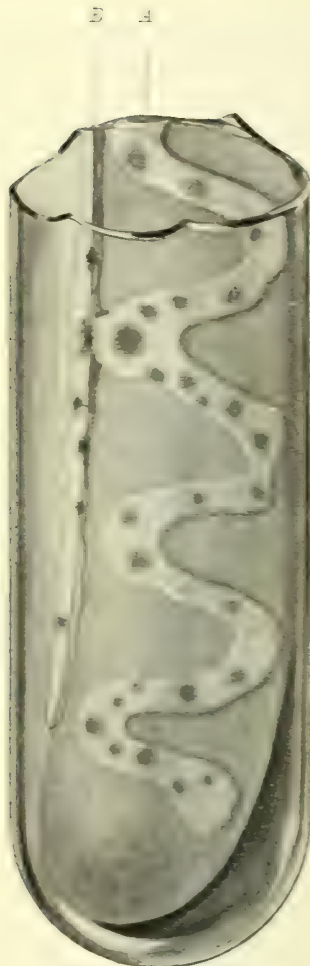


Fig. 22.

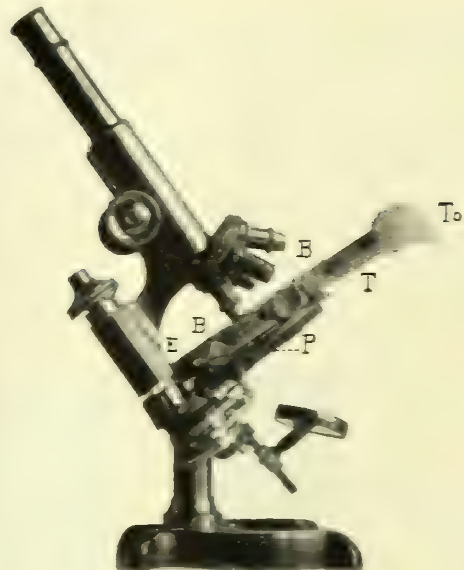


Fig. 23.

Fig. 22. Technik der Kultur auf der trocknen Wand des Reagenzglases (coulée de pus sur le verre sec, de Gougerot) und junge Kolonien. (Die Kulturen sind am dritten Tage in ihrer Entwickelung unterbrochen worden. 2-fache Vergr.)

Der im Zickzack ausgeführte Eiterausstrich auf der Agaroberfläche (*A*) zeigt die im Entstehen begriffenen Kolonien. Man sieht die Kultur am besten, wenn man das Röhrchen horizontal in der Längsachse des Auges hält und das Gefäß dabei zwischen den Fingern dreht. Die Kolonien erscheinen dann als kleine, matte, weißgraue, runde Flecke, die sich kaum über die Oberfläche erheben, eine Breite von 1—2 mm besitzen und von einem sternförmig gestalteten Hof umgeben sind. Durch ihre grauliche matte Verfärbung heben sie sich von dem grünlichen, weniger matten Eiter und der glänzenden Oberfläche des Agars ab.

Bei der Impfung läßt man ein Tröpfchen Eiter in den Winkel fallen, der zwischen der Agarsäule und der Röhrchenwand gebildet wird (*B*). In dem so auf dem trockenen Glase entstandenen Ausstrich entwickeln sich die Parasiten in winzigen sternförmigen Kolonien, die man leicht durch die Wand des Glases vermittels des Mikroskopes zur Wahrnehmung bringen kann (siehe Fig. 23, 24 und 25).

Fig. 23. Technik der mikroskopischen Untersuchung der Kultur an der trocknen Wand des Reagenzglases.

Das Kulturröhrchen (*T*) wird auf den Objekttisch (*P*) des Mikroskopes mittels 2—3 Kügelchen von weichem Wachs (*B*) befestigt, und zwar mit der Oeffnung (*TO*) nach oben. Man richtet den Objekttisch (*P*) nach rückwärts in einem Winkel von 45°, so daß das Kondenswasser nicht mit der geimpften Fläche des Agars (*E*) in Berührung kommt, die Kultur nicht befeuchten und den Wattepfropfen nicht infizieren kann. Die Untersuchung geschieht mittels eines starken Trockensystems AA oder besser B von Zeiss (oder 4) und mit einem starken Okular 8 (oder 12) von Zeiss (6 oder 9 von Stiassnie), ohne Kondensor. Man bewegt das Röhrchen so lange, bis der Eiterausstrich (der Fig. 22) im Gesichtsfeld erscheint und fixiert es definitiv mittels der Wachskügelchen (*B*). Unter solchen Umständen sieht man bei geeigneter Manipulation die jungen Kolonien, wie sie in Fig. 24 und 25 abgebildet sind.

forderlichen Sporotrichosekulturen, so kann er die Sporoagglutination nach Widal & Abrami anstellen, welche so einfach wie die Serodiagnostik des Typhus ist, und wodurch er sofortigen Aufschluß erhält."

Die Soroagglutination entspricht der mikroskopischen Serodiagnose des Typhus nach Widal; sie muß sehr sorgfältig und genau nach den Angaben von Widal & Abrami ausgeführt werden.



Fig. 24. Frühe bakteriologische Diagnose der Sp. de Beurmanni am 2. oder 3. Tag vermittels der „Culture à froid" und mit Hilfe der Kultur auf dem trockenen Glase (Methode von Gougerot).

Aussehen der Kultur, wie es bei der mikroskopischen Untersuchung durch die Glaswand des Reagenzröhrchens hindurch wahrgenommen wird. Ein Röhrchen Traubenzucker-Peptonagar nach Sabouraud wird mit dem Inhalt eines Gumma geimpft und dabei ein Tröpfchen Eiter in den Winkel zwischen Agar und Röhrchenwand fließen gelassen (Fig. 2 *B*). Nach 4—5-tägigem Verweilen der Kultur bei Zimmertemperatur erscheinen die charakteristischen, mit bloßem Auge wahrnehmbaren Kolonien des Sp. Beurmanni. (Technik von de Beurmann und Gougerot, Fig. 20—21.)

Bevor aber die Kolonien makroskopisch sichtbar werden, sind sie bereits mikroskopisch wahrnehmbar. Untersucht man das auf dem Objekttisch in geeigneter Weise plazierte Röhrchen am 2. oder 3. Tage mittels Objektiv B und Okular 6 oder 8 (Fig. 23), so sieht man die im Eiterausstrich auf der Glaswand entstehenden kleinen Kolonien. Sie zeigen sich in Sternform oder korallenartig verzweigt, ungefärbt und glänzend (*CS*), inmitten von ungefärbten, gekörnten, polynukleären Leukocyten (*L*). In der jungen Kolonie *CS*, welche von verzweigten Mycelfäden gebildet wird, konstatiert man den Beginn einer Sporulation (*p*). Rings befinden sich angehäufte oder zerstreute oder isolierte Leukocyten. Am Rande des Leukocytenhaufens (*L*) sieht man die Mycelfäden *SSS* aus einer im Leukocytenhaufen entstandenen und durch ihn verdeckten Kolonie austreten.

Diese Zeichnung ist nach einer 48 Stunden alten Kultur entworfen worden. Man war also in der Lage, auf Grund des angegebenen Verfahrens die Diagnose schon am 2. Tage zu stellen.

Während der folgenden Tage geht die Entwickelung des Parasiten weiter vor sich, siehe Fig. 25.

Nach dem klassischen Verfahren der steigenden Verdünnungen nach Widal & Sicard stellt man eine Reihe von Lösungen des Krankenserums (1:20, 1:50, 1:100, 1:200, 1:300, 1:400) her und bereitet zugleich eine homogene Emulsion von Sporen einer 6—12 Wochen alten, auf Sabouraudschem Agar gewachsenen Kultur von Sp. Beurmanni. Die homogene Sporenaufschwemmung muß sehr sorgfältig hergestellt werden. Mittels Oese entnimmt man eine größere Menge Kultur und verreibt sie trocken im Mörser. Hierauf fügt man einige Tropfen einer 0,8-proz. Kochsalzlösung hinzu und die Verreibung unter tropfenweiser Hinzufügung von einigen Kubikzentimetern der Kochsalzlösung wird fortgesetzt; schließlich wird die



Fig. 25. Bakteriologische Diagnose der Sporotrichose vermittels Kultur auf der trockenen Wand des Reagenzröhrchens (Erklärung siehe bei Fig. 22, 23, 24).

Die Kultur befindet sich in vorgerückterem Entwickelungsstadium als diejenige, die in Fig. 24 abgebildet ist. Diese Kultur zeigt das Sporotrichum Beurmanni in allen seinen Einzelheiten, ohne daß man dabei genötigt ist, zu Ausstrichpräparaten zu greifen, bei welchen Manipulationen die Parasiten oft beschädigt werden können. Die 2 μ langen, ungefärbten, undurchsichtigen Fäden sind unregelmäßig verzweigt. Die bräunlich pigmentierten, 3—4 μ langen und 5—6 μ breiten Sporen weisen birnen- oder eiförmige Gestalt auf. Sie sind isoliert und durch einen kurzen Stiel mit den Fäden verbunden. Längs der Fäden bilden sie eine mehr oder weniger dichte Scheide. Am Ende des Fadens treten sie zur Bildung eines Straußes zusammen, der 2—30 Elemente enthalten kann.

Aufschwemmung durch angefeuchtetes Filtrierpapier filtriert. Das Filtrat enthält bloß freie Sporen; durch mikroskopische Untersuchung überzeugt man sich, daß die Sporen in isoliertem Zustande und in für die Agglutination genügender Menge vorhanden sind. In positiven Fällen ist die Agglutination in 15—60 Minuten beendet. Die Krankensera agglutinieren in Verdünnungen von 1:150—1:1800 gewöhnlich bei 1:300—1:400.

Das Serum kann zwar auch gegenüber den anderen Mykosen agglutinierend wirken, aber in viel schwächerem Maße, so z. B. gegenüber Aktinomykose in Verdünnungen von 1:150, gegenüber Oidium in

Verdünnungen von 1:50. Nur in einem einzigen Falle, bei einer Hemisporose, sahen wir Agglutination bei einer Serumverdünnung von 1:400 eintreten.

Widal & Abrami haben auch die Komplementbindungsmethode nach Bordet-Gengou, in der Art, wie sie bei der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion zur Ausführung gelangt, herangezogen. Die modifizierte Technik von Noguchi, die als sicherer gilt, kann ebenfalls mit Vorteil verwendet werden. Für die Praxis genügt das vereinfachte Verfahren von Bauer-Foix. Als Antigen wird eine Aufschwemmung von Sporen einer Kultur von Sp. Beurmanni benutzt, die auf irgendeinem Nährboden gewachsen ist; das Alter der Kultur kommt dabei nicht in Betracht. Zu bemerken ist, daß das Krankenserum das Meerschweinchenkomplement nicht nur bei Gegenwart einer Kultur von Sp. Beurmanni, sondern auch bei Anwesenheit von Oidium, Hemispora, von Aktinomykose usw. fixiert.

Mit Hilfe der Serodiagnostik von Widal & Abrami kann eine Sporotrichose sofort erkannt werden, selbst in Fällen, wo eine Züchtung des Parasiten aus den Läsionen nicht möglich ist.

Die übrigen Untersuchungsverfahren können nur ausnahmsweise Anwendung finden.

Der direkte Nachweis des Parasiten im Eiter (Fig. 17 und 18) und in Schnitten aus den dem Lebenden entnommenen Gewebsstückchen ist ebenso langwierig wie mühsam, da meistens die Parasiten darin nur in spärlicher Anzahl vorhanden sind und die kurze ovale Form überdies mit von Leukocyten stammenden Produkten verwechselt werden kann, mit roten Blutkörperchen oder mit degenerierten protoplasmatischen Substanzen. Die Sporotrichen sind bald nach Gram (und auch nach den Ersatzmethoden von Buchholtz, von Claudius) färbbar, bald zeigen sie metachromatische Färbung mit Unnablau und behalten die Rosafärbung nach der Methode von Prenant, bald haben sie jede Affinität zu den Farbstoffen verloren und erscheinen als Gebilde, die wir als „unfärbbare Schatten" bezeichnet haben. Der direkte Nachweis der Parasiten kann deshalb nicht als ein praktisches Verfahren betrachtet werden. Hingegen ist es aber, wie es einige Autoren tun, falsch, zu behaupten, daß der direkte Nachweis der Erreger im Eiter gänzlich unmöglich ist.

Durch Tierimpfungen kann hauptsächlich die Pathogenität der Pilze festgestellt werden (Fig. 27 und 28); auch wird die Inokulation als eine Anreicherungsmethode verwendet, wenn der Eiter keimarm ist. Man benutzt dazu Mäuse, am besten aber weiße Ratten, und führt die Impfung intraperitoneal aus. Kurze Zeit nach der Infektion entwickelt sich eine charakteristische Orchitis und die Parasiten sind in den Organen in großer Menge anzutreffen. Pino & Moure haben vorgeschlagen, mit Eiter imprägnierte Haare in den Hoden von Meerschweinchen einzuführen.

Die Cutireaktion nach Bruno Bloch, die subkutane Reaktion nach Pautrier & Lutembacher, die intrakutane Reaktion nach de Beurmann & Gougerot (letztere praktischer als die anderen) (Fig. 26), können ebenfalls für die Diagnose benutzt werden, geben aber keine sicheren Resultate, da auch die anderen Mykosen, ja selbst die so oft im Rachen beobachteten saprophytischen Hefen einen positiven Ausfall der Reaktion bedingen können.

Endlich müssen die Kontrolluntersuchungen nicht vernachlässigt werden (Eiterausstrich, Kultur, Impfung von Meerschweinchen), um eine Kokken- oder tuberkulöse Mischinfektion auszuschließen.

Der positive Ausfall der Intradermoreaktion kann nicht die Diagnose absolut sichern, indem es Individuen gibt, die reagieren, ohne an Sporotrichose zu leiden; dagegen hat eine negative Reaktion einen wirklichen diagnostischen Wert, indem dadurch das Bestehen einer Sporotrichose ausgeschlossen wird. Die Intradermoreaktion kann also in schwierigen Fällen von Nutzen sein.

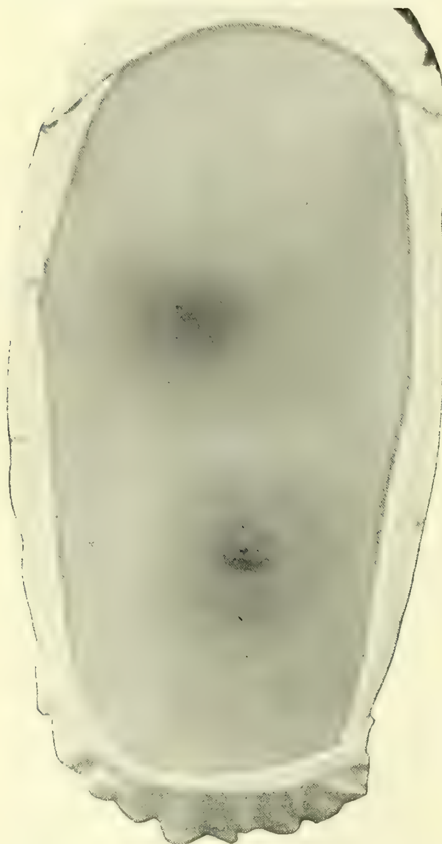


Fig. 26. Intra-Dermoreaktion der Sporotrichose nach de Beurmann und Gougerot.

Von einer gut verriebenen, abgetöteten Kultur des Sp. Beurmanni wird eine Verdünnung hergestellt und die Zahl der darin enthaltenen Parasiten mittels Hämatimeter genau bestimmt. 1—3 Tropfen dieser Aufschwemmung werden in die Haut eingespritzt. Maximale Reaktion nach 48 Stunden. Es entsteht ein im Zentrum verhärtetes kleines rotes Knötchen, das von einer breiten, rosa verfärbten, ödematösen, leicht erhabenen, etwa fünffrankstückgroßen Aureola umgeben ist. Bei der betreffenden Kranken war die Reaktion so stark, daß es an der Einstichstelle zur Bildung eines kleinen Bläschens kam. (Nach einer Moulage von Baretta im Hospital St. Louis.)

Da eine richtige Diagnose der Sporotrichose Kranke heilen und retten kann, die sonst zu einem langen Leiden verurteilt wären, so sollte jeder Praktiker — und das haben wir seit 1906 öfters betont — die klinische Diagnose von Grund aus kennen. Der Arzt muß systematisch in allen Fällen, wo Verdacht auf Syphilis, Tuberkulose oder irgendeine Kokkeninfektion besteht, an Sporotrichose denken. Da keine andere Diagnose in so einfacher Weise bakteriologisch erhärtet werden kann, wie diejenige der Sporotrichose, so ist es ein unentschuldbarer Kunstfehler, wenn der Arzt die Verifizierung unterläßt.

Verlauf und Prognose der Krankheit.

Der Verlauf und die Prognose der Krankheit werden bedingt durch die Frühzeitigkeit der Diagnosestellung und durch die eingeleitete Therapie.

Bei einer verkannten Sporotrichose ist die Prognose keine günstige, da die Krankheit infolge ungeeigneter Behandlung sich in

die Länge zieht, es sei denn, daß sie für Syphilis angesehen und eine Behandlung mit Jodpräparaten angeordnet wurde, oder auch für Tuberkulose.

Wird eine Sporotrichose zu spät diagnostiziert, so können sich inzwischen die Krankheitsherde vermehren, die Schleimhäute und Knochen werden in Mitleidenschaft gezogen und anämische Zustände treten ein. In solchen Fällen ist die Prognose sehr ungünstig, ja sogar beinahe infaust, besonders dann, wenn die Schleimhaut des Kehlkopfes und des Pharynx ergriffen ist. Von drei derartigen Fällen, die in der Literatur sich vorfinden, verliefen zwei tödlich. Die Prognose ist aber eine gute, wenn die Schleimhäute nicht affiziert sind; trotz lange bestehender Läsionen heilt die Krankheit wie durch ein Wunder bei Anwendung von Jodpräparaten innerhalb 2—3 Monaten.

Bei frühzeitiger Diagnose und bei rationeller Behandlung ist die Sporotrichose eine gutartige Krankheit und heilt unter Anwendung von Jod in 4—8, selten in 12 Wochen.

Es gibt jedoch Fälle, die nicht so günstig verlaufen.

Zunächst werden alle jene Momente, die die Widerstandskraft des Organismus beeinträchtigen, die Prognose ungünstig gestalten. So ist der Verlauf der Sporotrichose bei kachektischen Individuen ein schwerer, weil bei solchen Kranken die natürlichen Schutzkräfte des Körpers geschwächt sind. Desgleichen ist die Komplikation von Sporotrichose mit Tuberkulose ungünstig, weil das Jodkalium häufig von Tuberkulösen nicht vertragen wird und die Behandlung deshalb eingestellt werden muß. In diesem Falle wird die Mykose ihren Fortgang nehmen, und die beiden Prozesse werden sich gegenseitig in ihrer Entwickelung begünstigen. Der Patient geht dabei nicht sowohl an der eigentlichen Mykose zugrunde, als infolge der bestehenden organischen Defekte.

Die Prognose wird noch dubiöser, wenn die Jodbehandlung nicht vertragen wird. Der Prozeß kann nicht zum Stillstand gebracht werden, und die Mykose entwickelt sich weiter. Das gleiche tritt ein bei ungeeigneter Behandlung.

Das Vorkommen von saprophytischen Sporotrichen auf der Mund- und Rachenschleimhaut bildet eine ständige Gefahr für den Patienten, da von ihnen aus Rezidive angefacht werden können, die unter Umständen sogar Rachen und Kehlkopf selber befallen und öfters einen tödlichen Verlauf herbeiführen können. Man muß daher diesen Tatsachen besondere Aufmerksamkeit widmen.

Endlich kann die Mykose an sich in gewissen Fällen (es betrifft das 2—3 Fälle unter den 200 bekannten) einen schwereren Charakter tragen und tödlich ausgehen (Lagoutte & Briau).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Sporotrichose im allgemeinen eine gutartige Krankheit geworden ist, weil wir sie jetzt leicht zu diagnostizieren vermögen, und weil die Diagnose zugleich ihre Therapie in sich schließt.

Behandlung.

Mit wenigen Ausnahmen ist die Behandlung eine sehr einfache und die Heilung tritt mit erstaunlicher Raschheit ein*).

*) Siehe unsere klinischen Vorlesungen: Gougerot, Traitement des mycoses en général et des Sporotrichoses en particulier. Journ. des Praticiens, Nr. 19 et 23, Mai et Juin 1911.

In der Praxis kann man vier verschiedene Gruppen der Krankheit unterscheiden, die ungleich häufig vorkommen.

Die zahlreichen Fälle mit guter Prognose. Sie betreffen:

1) Kranke, welche die Jodbehandlung gut vertragen,
2) Kranke, welche die Jodbehandlung teilweise vertragen.

Die wenigen Fälle mit schlechter zum Teil dubiöser Prognose:

3) Kranke, welche die Jodbehandlung nicht vertragen,
4) Kranke mit Läsionen, die der Jodbehandlung trotzen und eine spezielle lokale Therapie erfordern.



Fig. 27. Generalisierte experimentelle Granulose nach de Beurmann, Gougerot und Vaucher.

Die Behandlung verfolgt den Zweck, den Organismus mit Jodpräparaten zu imprägnieren. Man hält sich dabei am besten an die von uns und DE BEURMANN gegebenen Vorschriften.

Das Jodkalium muß in steigenden Dosen verabreicht werden. Die Initialdosis beträgt 2 g täglich und kann allmählich bis auf 4 g und mehr erhöht werden. Die tägliche Dosis soll in mehreren Portionen verteilt und in einer Flüssigkeit verdünnt verabreicht werden. Wird das Mittel gut vertragen, so muß man die Dosis erhöhen. Die mittlere Tagesdosis beträgt 4 g, die auf den ganzen Tag verteilt werden kann.

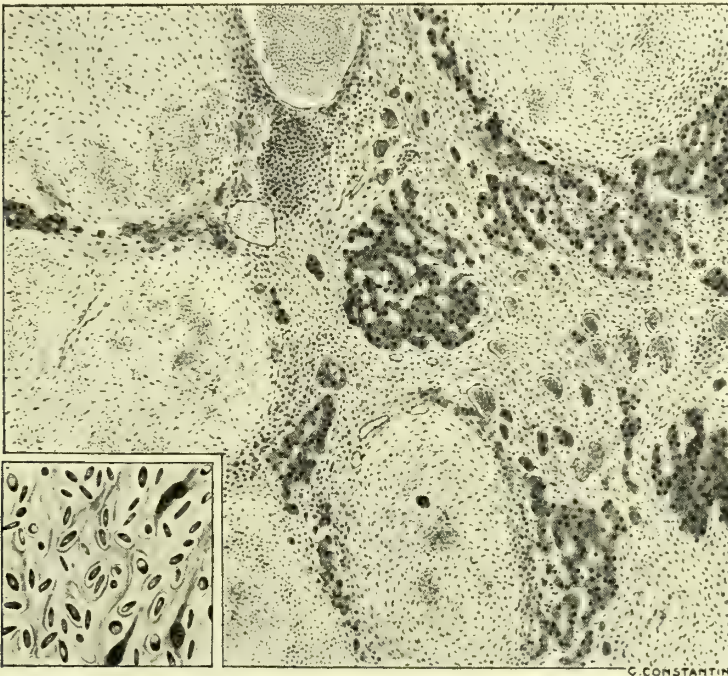


Fig. 28. Experimentelle sporotrichotische Lebercirrhose bei Ratten (DE BEURMANN, GOUGEROT und VAUCHER).

Starke Cirrhose. Rundliche Herde von Granulationsgewebe, reich an Parasiten. Sie enthalten hier und da Follikel und mehr oder weniger durch die Sklerose komprimierte Riesenzellen. Die diffuse, periportale Sklerose, extra- und intralobulär, perikapillär und monotrabekulär, hat den größten Teil des Lebergewebes zerstört. Die übrig gebliebenen Leberzellen sind durch die Sklerose dissoziiert; sie degenerieren und reagieren. Es besteht also hier eine Mischung von sklerotischer und parenchymatöser Hepatitis. Die sehr zahlreich vorhandenen Parasiten geben dem Schnitte ein punktiertes Aussehen. Vergr. 1:80.

Bei stärkeren Vergrößerungen (siehe die links unten stehende Abbildung) sieht man ihre charakteristische Form. Sie sind in dem sklerotischen Gewebe zerstreut, bald frei, bald intracellulär.

Die Behandlung muß noch einen ganzen Monat nach eingetretener Heilung fortgesetzt werden, und zwar entweder ohne Unterbrechung oder mit 2-tägigen Ruhepausen in der Woche. Dadurch wird das Auftreten von Rezidiven verhütet.

Bei geschlossenen Läsionen ist eine lokale Behandlung nicht nötig und man wird jede Punktion, Inzision oder Schnitt vermeiden.

Offene Läsionen sollen mit einem Okklusionsverband geschützt werden. Offene, reichlich sezernierende Läsionen werden mit Jod behandelt und mit einem trocknen absorbierenden Verband, bei Vermeidung von impermeablen Stoffen, bedeckt. Ulzerierte, wenig eiternde Läsionen bleiben gänzlich unbedeckt oder erhalten ein einfaches Pflaster. Sie werden morgens und abends mit Jodkalium- oder Jodlösung behandelt.

Wenn der Kranke die spezifische Behandlung nur teilweise verträgt, soll zunächst die höchst tolerierte Dosis gegeben und zugleich der Versuch gemacht werden, durch Darreichung von Amarantien, von doppelkohlensaurem Natron, von Belladonna, durch Milchdiät die Toleranz gegen Jod soweit zu erhöhen, daß die erforderlichen Mengen des Präparates verabreicht werden können. Man kann auch in solchen Fällen von partieller Intoleranz die ergänzende Dosis per klysma einführen oder durch andere Jodpräparate ersetzen. Gänzlich auf das Jodkalium wird man nur in Fällen von vollkommener Intoleranz verzichten. Hier wird man so frühzeitig als möglich zu den anderen Jodpräparaten greifen, z. B. zur Darreichung von Jodomaïsin per os oder zur Einspritzung von Lipoidol.

Zu chirurgischen Eingriffen (Schnitt, Curettement) darf nur dann geschritten werden, wenn die allgemeine und lokale Jodbehandlung versagt oder unmöglich ist. Die Abtragung der infizierten Partien muß eine radikale sein und zugleich soll das gesunde Gewebe von Verunreinigung mit dem Infektionsmaterial geschützt werden, da sonst Rezidive zu befürchten sind. Aus diesem Grunde müssen geschlossene Läsionen ohne vorausgehende Eröffnung entfernt und ulzerierte Läsionen vor der Abtragung mit dem Thermokauter zerstört werden.

Wichtig ist es ferner, das etwaige Vorkommen von saprophytischen Sporotrichen auf den Schleimhäuten so früh als möglich festzustellen, um sie sogleich durch eine geeignete Jodbehandlung an Ort und Stelle zu vernichten, ehe die Parasiten zu Schleimhautlokalisationen führen, deren schweren Verlauf wir bereits oben hervorgehoben haben.

Bei den geringsten Symptomen eines Rezidivs soll die spezifische Behandlung sofort wieder aufgenommen werden, und zwar in ganz gleicher Weise, wie bei der ursprünglichen Erkrankung. Auch hier soll die Behandlung nach eingetretener Heilung noch einen Monat fortgesetzt werden.

Der sporotrichotische Kranke muß aufs sorgfältigste behandelt werden, da gewisse Organerkrankungen die Jodbehandlung kontraindizieren oder wenigstens eine spezielle Ueberwachung des Patienten nötig machen können. Werden diese Störungen nicht behandelt, so kann dadurch eine Verzögerung im Heilungsprozesse eintreten.

Schließlich sei nochmals hervorgehoben, daß durch das Studium der Sporotrichosen nicht nur die allgemeine Pathologie der Mykosen gefördert, sondern auch der praktischen Medizin wesentliche Dienste geleistet worden sind.

Durch diese Arbeiten haben wir erfahren, daß die Mykosen in einer Häufigkeit vorkommen, die früher nicht vermutet wurde und dabei Aufschluß über das Wesen einer Affektion erhalten, die ehemals als sehr schwere Erkrankungen gedeutet worden waren, wie z. B. Tuberkulose, Syphilis usw. Denkt man an die ernste Prognose dieser letztgenannten Krankheiten, so wird man begreifen, welche Wohltat eine

richtige Diagnose der Sporotrichose bedeutet. Durch die Erkennung dieser Krankheit ist es möglich geworden, sie erfolgreich zu bekämpfen und die Patienten von der Furcht, mit einem unheilbaren Leiden behaftet zu sein, zu befreien und über ihre Zukunft zu beruhigen.

Literatur *).

1898—1906.

Sporotrichum Schencki.

SCHENCK, On refractory subcutaneous abscesses caused by Fungus possibly related to the Sporotricha. John Hopkins hospital medical Bulletins, 1898. p. 286.

HEKTOEN & PERKINS, Refractory subcutaneous abscesses caused by Sporothrix Schenckii: New pathogenic fungus. Journal of experimental Medicine, 1900, p. 77 und Journ. of the Boston soc. of medical sciences, Vol. 179, 1900.

FOULERTON, On the morphology and pathogenic Action of Sporothrix Schenckii. Transact. path. Soc., London 1900—1901, lii, p. 259.

Sporotrichum Beurmanni.

DE BEURMANN & RAMOND, Abcès sous-cutanés multiples d'origine mycosique (erster bekannter Fall). Ann. de dermat., 1903, p. 678.

MATRUCHOT & RAMOND, Un type nouveau de champignon pathogène chez l'homme. Bull. de la soc. de Biol., T. 59, 379, 1905, 4. Nov.

Sporotrichum Dori.

DOR, La sporotrichose abscès sous-cutanés multiples. Presse médicale, 14. Avril 1906, Nr. 30, p. 234.

1906—März 1907.

DE BEURMANN & GOUGEROT, H., Les sporotrichoses hypodermiques. Ann. de dermat. et de syphil. (erste Abhandlung), oct., nov., déc. 1906, p. 837, 914, 993, 48 pages et 7 dessins (Fall I, II, III); — Sporotrichosen: Demonstration von Kulturen und anatomisch-pathologischen, sowie experimentellen Präparaten (sämtliches Belegmaterial, das wir bei unserer ersten Abhandlung benutzt haben). Bull. de la soc. de dermat., 3 janv. 1907, p. 22.

DANLOS, DEROYE & GOUGEROT, Sporotrichose, présentation de malade (Zur Vervollständigung unserer Beobachtung des Falles III; erste Fälle von großen Abszessen mit sekundärer Lymphangitis). Bull. de la soc. de dermat., 3 janv. 1907, p. 19.

DE BEURMANN & GOUGEROT, Sporotrichoses dermiques. Bull. de la soc. de dermat., 3 janv. 1907, p. 26 (Fall III; erster Fall von kutaner Sporotrichose).

GOUGEROT, H., Mycoses sous-cutanées: nodules et abscès hypodermiques. Tribune méd., Nr. 4 u. 5, 26 janv. et 2 fév., 1907. — Diagnostic de la syphilis et des sporotrichoses sous-cutanées et cutanées. Ann. des maladies vénériennes, 1 mars 1907, p. 161, 27 Seiten, 4 Abbildungen.

DE BEURMANN & GOUGEROT, Note sur un nouveau cas de sporotrichose hypodermique (Fall IV; erster Fall der tuberkuloiden ulzerösen Form). Bull. de la soc. de dermat., 7 mars 1907, p. 84.

März—Dezember 1907.

LESNÉ & MONIER-VINARD, Abcès sous-cutanés chroniques et multiples dus à un champignon filamenteux. Sporotrichose sous-cutanée. Bull. de la soc. méd. des hôp., 15 mars 1907, Nr. 10, p. 268 und Revue de Médicine, 1907, Nr. 8 et 9. Fall V, welcher der Société anatomique ohne weitere

*) Die vollständige Literatur befindet sich in unserem Handbuch der Sporotrichose. Felix Alcan, Paris 1912.

Individualisierung mitgeteilt wurde unter dem Namen: Abcès chroniques et multiples dus à un parasite de l'ordre des champignons. Bull. de la soc. anat., mai 1906, p. 422.

de Beurmann & Gougerot, Sixième cas de sporotrichose sous-cutanée et cutanée. Bull. de la soc. de dermat., 8 avril 1907, p. 126 (résumée). Bull. de la soc. méd. des hôp., 12 avril 1907, Nr. 12, p. 319 (complète). Erster Fall einer gummösen ulzerösen, syphiloiden ekthymaförmigen Sporotrichose.

— — Complément à notre quatrième observation de sporotrichose sous-cutanée (présentation du sein enlevé chirurgicalement: association de sporotrichose mammaire gommeuse et d'un petit squirre). Bull. de la soc. de dermat., 8 avril 1907, p. 126. Erster Fall einer Sporotrichose der Mammae.

Monier-Vinard, Deux observations de sporotrichose. Bull. de la soc. méd. des hôp., 26 avril, p. 353. Fälle Nr. VII und VIII.

de Beurmann & Gougerot, Sporotrichose: lymphangite noueuse sporotrichosique ascendante (zur Vervollständigung der Beobachtung des Falles IV). Bull. de la soc. de dermat., 2 mai 1907, p. 243.

Laubry, Ch., & Esmein, Ch., Un cas de sporotrichose sous-cutanée et cutanée. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 3 mai 1907, Nr. 15, p. 387 (Fall X; erste Autopsie).

de Beurmann & Gougerot, Sporotrichoses des muqueuses: sporotrichosides muqueuses ulcéreuses et saprophytisme du Sporotrichum Beurmanni sur les muqueuses. Bull. de la soc. méd. des hôp., 7 juin 1907, p. 585 (1 dessin), Fall VI; erster Fall von Sporotrichose der Schleimhäute. — Associations morbides dans les sporotrichoses. Onzième observation de sporotrichose: syphilis, tuberculose et sporotrichose. Bull. de la soc. méd. des hôp., 7 juin 1907, p. 591. Fall XI; erster Fall eines einzigen, wahrscheinlich muskulären Gumma. — Douzième observation de sporotrichose due au sporotrichum Beurmanni. Chancre sporotrichasique frontal et sporotrichose lymphangitique centripète primitive et localisée. Bull. de la soc. méd. des hôp., 7 juin 1907, p. 596 (5 figures). Fall XII; erster Fall von sporotrichotischem Schanker und veruköser Sporotrichose mit primärer Gesichtslymphangitis.

— — Treizième cas de sporotrichose. Sporotrichose localisée du bras. Lymphangite gommeuse ascendante. Bull. de la soc. méd. hôp., 26 juillet 1907, Nr. 27, p. 950, 2 figures (Fall Nr. XIII).

— — Sporotrichoses tuberculoïdes. Ann. de dermat. et de syph. (zweite Abhandlung), août, sept., oct., nov. 1907, p. 497, 603, 655; 103 pages, 6 photographies, 19 dessins histologiques, 1 planche en couleur.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Notes sur les sporotrichoses généralisées expér. (présentation de pièces). Bull. de la soc. méd. des hôp., 11 oct. 1907 (séance de rentrée), Nr. 28, p. 1000 (erster Fall einer experimentellen, generalisierten, nodulären Sporotrichose); — Note sur l'histologie des follicules sporotrichosiques expérimentaux. Bull. de la soc. méd. des hôpit., Nr. 28, 11 oct. 1907, p. 1009.

de Beurmann & Gougerot, Etiologie et pathogénie de la sporotrichose (3. Mitteilung). Congrès de méd., Paris, 14—16 oct. 1907, p. 296, in Trib. méd., 2 nov. 1907, p. 693, 3 figures.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Sporotrichoses expérimentales. Congrès de méd., Paris, 14—16 oct. 1907, p. 301.

Ravaut & Civatte, Ulcères et gommes sporotrichosiques. Congrès de méd., Paris, 14—16 oct. 1907, p. 306. Fall. XV.

Brissaud & Rathery, Un cas de sporotrichose intra-musculaire. Congrès de med., Paris, oct. 1907, p. 315. Fall XVI; erster Fall einer akuten, fieberhaften und einer muskulären Sporotrichose.

de Beurmann & Gougerot, Identific. au sporotrichum Beurmanni des parasites des observations de Brissaud et Rathery, de Nattan-Larrier et Lœper. Congr. de méd., Paris, oct. 1907, p. 319. Die Beobachtung dieses Falles (XVII) wurde von Nattan-Larrier & Lœper unter dem Titel: „Un cas de mycose hypodermique généralisée" beschrieben. Clinique et Laboratoire, 1906, p. 297.

de Beurmann, Brodier & Gastou, Sporotrichose gommeuse disséminée avec lésions laryngées. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 25 oct. 1907, Nr. 30, p. 1060. Fall Nr. XIX.

de Beurmann & Gougerot, Saprophytisme du Sporotrichum Beurmanni dans le bucco-pharynx et dans le larynx. Bull. de la Soc. méd. des hôpit., 25 oct. 1907, Nr. 30, p. 1069. Fall. Nr. VI.

DE BEURMANN, GOUGEROT & VAUCHER, Gomme sporotrichosique du chat. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 25 oct. 1907, Nr. 30, p. 1071, 4 photographies.
LUTZ, A., & SPLENDORE, A., Sobre una mycose observada em Homens et Ratos (contribuiçao para o contrecimento dos assim chamadas sporotrichoses). Rivista med. de Saô Paolo, 1907, Ann. Ig. sper., T. 17, fasc. 4, p. 581, und Ueber eine bei Menschen und Ratten beobachtete Mycose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, H. 7, S. 631, 1907 (5 Beobachtungen beim Menschen, davon eine einzige mit Kulturen), Fall Nr. XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV.
DANLOS & BLANC, Un cas de sporotrichose palpébrable. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 13 décembre 1907, Nr. 36, p. 1450 (Fall Nr. XXIX; erster Fall von Sporotrichose des Augenlides).

1908.

DE BEURMANN & GOUGEROT, Sporotrichosis: Ulcus primitivum sporotrichoticum (Sporotrichosis verrucosa) cum lymphangitide gummata nodosa. Sporotrichosis gummata disseminata ulcerata. Iconographia Dermatologica, fasc. 3, 1908, p. 79—90, une planche en couleurs hors texte et deux figures en noir (2 Fälle von tuberkuloider Sporotrichose, Nr. IV und XII).
— — Coloration du Sporotrichum Beurmanni dans les tissus. Bull. de la soc. de biol., 15 fév. 1908, p. 255.
LETULLE, M., & DEBRÉ, R., Sporotrichose de la peau, de la bouche, du pharynx, du larynx et de la trachée (Beobachtung und Autopsie betreffend den Fall Nr. XIX von de Beurmann, Gastou et Brodier). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 28 fév. 1908, Nr. 10, p. 379; Presse méd., 18 mars 1908, Nr. 23, p. 182.
DE BEURMANN, GOUGEROT & VAUCHER, Sporotrichose du rat (4e mémoire). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 22 mai 1908, p. 718, Nr. 18 (16 p. et 2 fig.); — La sporotrichose expérimentale du rat. Etude histologique de quelques localisations. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 29 mai 1908, Nr. 20, p. 800 (37 p. et 1 fig.); — Orchite sporotrichosique du rat (épreuve diagnostique). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 29 mai 1908, in Nr. 20, p. 837.
DE BEURMANN & GOUGEROT, H., Sporotrichoses américaines, diffusion de Sporotrichum Beurmanni. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 22 mai 1908, p. 1.
GOUGEROT, H., & CARAVEN, Sporotrichose spontanée du chien. Gommes hypodermiques, péritonite granuleuse et gommes hépatiques. Presse méd., 27 mai 1908, Nr. 43, p. 337, 2 figures et 3 dessins histologiques.
SPLENDORE, A., Sobre acultura d'uma nova especie de cogumello pathogenico (Sporotrichum asteroides). Revista da Societade Scientifica de Saô Paolo, 4 juin 1908, III, Nr. 3 e 7, p. 62.
SICARD, BITH & GOUGEROT, Sporotrichose osseuse du tibia (présentation de malade). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 5 juin 1908, Nr. 20, p. 877. (Fall Nr. XLII; erster Fall einer bakteriologisch festgestellten Knochensporotrichose).
FAGE, A., Gomme sporotrichosique périostée avec périostose du tibia (service de Brocq). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 5 juin 1908, Nr. 20, p. 879. Fall Nr. XVIII; erster Fall einer bakteriologisch festgestellten primären Knochensporotrichose.
HUDELO, MONIER-VINARD, BRAUN & MERLE, Deux cas de sporotrichose: localisations hypodermiques intra-musculaires et probablement synoviales. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 12 juin 1908, Nr. 21, p. 914. Fall XLIV und XLV; erster Fall von sporotrichotischer Synovitis.
WIDAL, F., & WEIL, Sporotrichose gommeuse disséminée à noyaux très confluents. Gommes dermiques pour la plupart; gommes hypodermiques et intra-musculaires, gomme sous-périostée tibiale. Présence du parasite dans le sang. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 19 juin 1908, Nr. 22, p. 944, malade, Nr. XLVI.
WIDAL, F., & ABRAMI, Séro-diagnostic de la sporotrichose par la sporoagglutination. La coagglutination mycosique et son application au diagnostic de l'actinomycose. La réaction de fixation. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 19 juin 1908, Nr. 22, p. 947 et Tribune méd., 25 juillet 1908, Nr. 30, p. 455.
MORAX, V., & CARLOTTI, PH., La sporotrichose palpébrale. Ann. d'occulist., T. 139, p. 418 et 439, juin 1908, 3 figures, malade Nr. LXVII, présenté à la soc. d'ophtalm. de Paris le 2 juin 1908.

Sicard & Descomps, Sporotrichose à type gommeux symétrique. Sporoagglutination positive. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 26 juin 1908, Nr. 23, p. 1021, Fall Nr. XLVIII. Discussion: Widal, p. 1022.

Brodier, L., & Fage, Sporotrichose nodulaire disséminée à forme fébrile; sporo-agglutination positive. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 3 juillet 1908, Nr. 24, p. 2. Fall Nr. XLIX.

Milhit (note lue par M. Caussade), Opsonines et sporotrichose. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 3 juillet 1908, Nr. 24, p. 5.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Sporotrichose expérimentale généralisée du chien (présentation des pièces). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 3 juillet 1908, Nr. 24, p. 9 (2 fig.).

de Beurmann, Ramond, Gougerot & Vaucher, Diagnostic rétrospectif de la sporotrichose par la sporo-agglutination. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 10 juillet 1908, Nr. 25, p. 75.

de Beurmann & Gougerot, Diagnostic rétrospectif de sporotrichose par la culture du sporotrichum reste saprophyte dans le bucco-pharynx. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 18 juillet 1908, Nr. 25, p. 77.

Sicard & Gougerot, Essai de cuti-réaction. Agglutinine et précipitine sporotrichosiques. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 10 juillet 1908, Nr. 25, p. 76; — Inoculation accidentelle de Sporotrichum à un sporotrichosique convalescent soumis au traitemet ioduré intensif: absence de pouvoir autoimmunisant de sérum, absence de pouvoir préventif de l'iodure. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 10 juillet, Nr. 25, p. 77.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Sporotrichose expérimentale du lapin. Caverne pulmonaire, gomme rénale. Sporotrichose hypertrophique du cæcum. Sporotrichose verruqueuse cutanée. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 10 juillet 1908, Nr. 25, p. 64 (1 fig.).

Greco, Biologia del Sporotrichum Schenkii-Beurmanni. Etiologia y Patogenia ue la Esporotricosis. Argentina med., 8 agosto de 1908 et Revista Dermatologica, T. 1, Nr. 1, p. 78, 1908.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Epididymite, orchite vaginalite sporotrichosiques (contribution à l'étude des sporotrichoses internes). Ann. de dermat., août-sept., 1908, p. 466 (4 fig.).

Spillmann, L., & Gruyer, Deux cas de sporotrichose. Ann. de dermat., oct. 1908, Nr. 10, p. 576 et Revue médicale de l'Est, 1908, XI, p. 727. Fall Nr. LI und LII.

Gaucher & Fouquet, Sporotrichose à forme de Kérion (à la fin d'une sporotrichose gommeuse disséminée). Bull. de la soc. de dermat., 5 nov. 1908, p. 278; complété par „note additionelle sur un cas de kérion sporotrichosique". Bull. de la soc. de dermat., 3 déc. 1908, Nr. 9, p. 306, Fall Nr. LIII.

Brissaud, Gougerot & Gy, Diagnostic rétrospectif de sporotrichose fait par la clinique, contrôlé par la sporo-agglutination et la fixation, affirmé par la culture du sporotrichum Beurmanni, resté saprophyte dans le bucco-pharynx (Vorstellung der Kranken). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 20 nov. 1908, Nr. 35, p. 613, Fall Nr. LVI, et in Tribune méd., 1908, Nr. 49, p. 757.

Widal & Joltrain, Sporotrichose chez deux membres d'une même famille. Diagnostic immédiat chez l'un et rétrospectif chez l'autre par la sporo-agglutination et la réaction de fixation. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 27 nov. 1908, Nr. 36, p. 647. Fall Nr. LVIII und LXIX.

de Beurmann & Gougerot, Découverte du Sporotrichum Beurmanni dans la nature (présentation de pièces). Bull. de la soc. méd. des hôpit., 4 déc. 1908, Nr. 37, p. 733 (1 fig.).

Josset-Moure, Sporotrichose du tibia ayant simulé une ostéomyélite chronique et nécessité quatre interventions chirurgicales. Diagnostic par la sporo-agglutination et la réaction de fixation, guérison. Bull. de la soc. des hôpit., 4 déc. 1908, Nr. 37, p. 738 1 fig. et une radiographie). Fall Nr. LX.

de Beurmann & Gougerot, Note sur l'action de l'iodure de potassium dans la sporotrichose. Bull. de la soc. de dermat., 3 déc. 1908, Nr. 9, p. 307.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Hérédo-sporotrichose expérimentale. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit., 18 déc. 1908, Nr. 39, p. 876.

Duque, Surgical Treatment of cutaneous sporotrichosis (Fall LXI, LXII, LXIII. Sporotrichose de Schenck (?) à Cuba). American Journal Dermat. and genitary diseases, 1908, XII, p. 240.

CASTELLANI, Sporotrichosis (2 Fälle in Ceylon, Nr. LXIV, LXV), Journal of Tropical Medicine, 1908 et Manual of Tropical Medicine, 1910, p. 622 and 1095.

DARIER, Précis de dermat., 1909, p. 586.

1909.

STANCANELLI, Sulla Sporotriosi cutanea. Malattie di de Beurmann e Gougerot. Giorn. internaz. d. sc. med., 1909, Nr. 21, p. 933.

CAROUGEAU, Sur une nouvelle mycose sous-cutanée des équidé. Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie, janvier 1909.

JOSSET-MOURE, Adénite sporotrichosique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit., 29 janv. 1909, p. 133.

BLANCHETIÈRE, A., & GOUGEROT, Actions chimiques produites par le Sporotrichum Beurmanni. Compt. rend. des sc. de la soc. de Biol., Séance du 30 janv. 1909, Nr. 5 (6 fév. 1909), p. 202 (résumé) und BLANCHETIÈRE, A., Contribution à l'étude biologique de quelques variétés du genre Sporotrichum pathogènes pour l'homme. Thèse de Paris, 27 mai 1909.

BONNET, Sporotrichose à localisations osseuse et musculaire (1re note). Soc. de chirurg. de Lyon, 4 fév. 1909 in Lyon méd., 28 mars 1909. Fall Nr. LXV; Spontanfraktur des Ellenbogenbeines. Soc. de chirurg. de Lyon, 11 mars 1909, p. 827, Lyon chirurg., T. 1, Nr. 6, p. 638—687, Nr. 7, p. 827.

GOUGEROT, Abcès froids cocciens (recherches de contrôle des Sporotrichoses) in travail intitulé: SICARD, GOUGEROT & GY, Phlegmon ligneux. Soc. de méd. des hôpit. de Paris, 5 fév. 1909, Nr. 6, p. 195.

HARTER & GRUYER, Formes actinomycosiques dans la sporotrichose expérimentale. Compt. rend. des Séances de la soc. de Biol de Nancy, 16 fév. 1909, Nr. 9, p. 399.

BRISSAUD (Et.), JOLTRAIN & WEIL, Eosinophilie sanguine et locale dans les sporotrichoses humaines et expérimentales. Compt. rend. des Séances de la soc. de Biol. de Paris, 20 fév. 1909, Nr. 7, p. 305.

DE BEURMANN, GOUGEROT & VAUCHER, Sporotrichose expérimentale du chat. Compt. rend. de la soc. de Biol., Séance du 20 fév. 1909, Nr. 8, p. 338 et Nr. 9, p. 370.

DE BEURMANN & GOUGEROT, Comparaison des sporotrichoses et des infections cocciennes. Sporotrichoses aiguës et subaiguës disséminées. Sporotrichose à évolution phragmatique. Ann. de derm. et de syphil., févr. 1909, Nr. 2, p. 81 (5e mémoire), 3 figures.

GOUGEROT & CARAVEN, Mycose nouvelle: l'hémisporose, ostéite humaine primitive du tibia due à l'hémispora stellata (note préliminaire). Compt. rend. de la soc. de Biol., 20 mars 1909, Nr. 11, p. 474 et hémisporose humaine. Nouvelle mycose (Etude complète). Rev. de chirurgie, 10 déc. 1909, p. 896 et 10 janv. 1910, p. 66 (15 fig.).

DE BEURMANN, GOUGEROT & VAUCHER, Sporotrichoses expérimentales. Sporotrichoses torpides chroniques. Sporotrichoses curables. Bull. de la soc. de Biol., T. 66, Nr. 14, p. 597, 3 avril 1909.

MORAX & ATTILIO FAVA, Sporotrichose de la conjonctive. Soc. d'ophtal. de Paris, 6 avril 1909. Fall Nr. LXXI, und FAVA, Un cas de sporotrichose conjonctivale et palpébrale primitive (auto-observation: Nr. 64). Ann. d'oculistique, T. 141, p. 338, mai 1909. Fall Nr. LXXI und LXXII.

DE BEURMANN, GOUGEROT & VAUCHER, Sporotrichose osseuse et ostéoarticulaire. Rev. de chirurgie, 10 avril 1909, Nr. 4, p. 661 (9 fig.) (sechste Abhandlung).

GOUGEROT, Formes cliniques de la sporotrichose de de Beurmann. Gaz. des hôpit., 17 et 24 avril 1909, Nr. 44 et 47, p. 537 et 581 (siebente Abhandlung; vollständige Bibliographie).

ACHARD, CH., & RAMOND, LOUIS, Sporotricho-tuberculose. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit., 23 avril 1909, Nr. 14, p. 738, Fall Nr. LXXIV.

GOUGEROT & VAUCHER, Pseudo-tuberculose par corps étrangers. Inoculations de poudre de poivre. Journ. de méd. interne, 30 avril 1909, Nr. 12, p. 117, 2 figures.

DE BEURMANN, GOUGEROT & LAROCHE, Sporotrichose faciale dermique et ganglionnaire (Gommes dermiques acnéiformes, lymphangite noueuse; adénite pré-auriculaire et angulo-maxillaire sporotrichosique). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 30 avril 1909, Nr. 15, p. 782, Fall Nr. LXXV.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Sporotrichose et tuberculose associées. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 30 avril 1909, Nr. 15, p. 788.

Gougerot, Diagnostic bactériologique de la sporotrichose de Beurmann. Lavori e Riviste di Chimica et Microscopia clinica, Vol. 1, fasc. 9, 1909 (3 planches) (achte Abhandlung).

Bloch, Bruno, Un cas de sporotrichose. Fall von ausgedehnter Sporotrichose (cutiréaction positive). Soc. de méd. de Bâle. Medizinische Gesellschaft Basel, 6. Mai 1909 und die Sporotrichose, Beih. z. Med. Klinik, sept. 1909, H. 8/9, p. 179 und Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1. Juli und 1. Dez. 1909; Fall Nr. LXXVI.

de Beurmann, Gougerot & Vaucher, Sporotrichose d'origine alimentaire. Porte d'entrée bucco-pharyngienne et gastro-intestinale du Sporotrichum Beurmanni. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 14 mai 1909, Nr. 17, p. 909.

Pierre Marie & Gougerot, Sporotrichose de de Beurmann. Ostéite sporotrichosique hypertrophiante primitive du tibia compliquée de lymphangite gommeuse ulcéreuse ascendante et d'adénite inguinale sporotrichosique (présentation de pièces). Bull. et mém. de la soc. de méd. des hôit. de Paris, 20 mai 1907, in Nr. 19, p. 994 (5 figures). Fall Nr. LXXXI.

de Beurmann & Gougerot, Sporotrichose cachectique mortelle. Sporotrichoses polymorphes à gommes sous-cutanées et grands abcès disséminés à localisations ostéo-articulaires, épididymaires et oculaires: conjonctivite, hypopion, staphylome, perforation de la cornée, issue du corps vitré et perte de l'œil (observation de MM. Lagoutte et Briau). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 22 mai 1909, Nr. 19, p. 1046. Fall Nr. LXXXII und LXXXIII.

de Beurmann, Gougerot & Vernes, Ostéomyélite gommeuse sporotrichosique primitive, Abcès intra-osseux du tibia. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 4 juin 1909, Nr. 20, p. 1123. Fall Nr. LXXXIV.

de Beurmann, Gougerot & Verdun, Pityriasis sporotrichosique de la joue; première mention en est faite in Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 1909, p. 1128. Fall LXXX und in den meisten unserer letzten Arbeiten im Kapitel „Mycoses" erwähnt. Nouv. traité de méd. et de thérap., de A. Gilbert et L. Thoinot, Fasc. 4, p. 461.

de Beurmann & Gougerot, Intra-dermoréaction sporotrichosique. Présentation de moulages. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 16 juillet 1909, Nr. 25 et 26, p. 141 et 171.

— — Les Exascoses. Endomycoses et parendomycoses (Muguet). Saccharomycoses (Mycose de Busse Buschke) et parasaccharomycoses. Zymonématoses (Mycose de Gilchrist). Revision et démembrement de l'ancien groupe des Blastomycoses. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, Nr. 26 et 27, 15 et 23 juillet 1900, p. 222 et 50. Tribune med., 7 et 14 août 1909.

de Beurmann & Saint-Girons, Sporotrichose dermique ulcéreuse inoculée par une écharde d'épine-vinette. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 16 juill. 1909, Nr. 26, p. 174. Fall Nr. XCI.

Lebar & Saint-Girons, Sporotrichose de de Beurmann. Ulcération cutanée de l'avant-bras avec ostéite du cubitus. Séro-diagnostic et intradermoréaction positifs (Service du Dr. Jacquet). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 16 juill. 1909, Nr. 26, p. 168. Fall Nr. XCII.

Blanchetière & Gougerot, Sur la composition chimique du sporotrichum Beurmanni. Ses endotoxines. Compt. rend. de la soc. de Biol., 17 juill. 1909, T. 67, p. 159.

— — Endotoxines sporotrichosiques. Action pathogène des corps microbiens tués et des corps résiduels, 24 juill. 1909, Nr. 27, p. 247. — Endotoxines sporotrichosiques: sporo-étherines et sporo-chloroformines. Compt. rend. de la soc. de Biol., 31 juill. 1909, Nr. 28, p. 352.

James Nevins Hyde, M. D., & D. J. Davis, M. D., Sporotrichosis in Man with consideration of its Relation to Mycotic Lymphangitis in Horses. The Journ. of Cut. Diseases (New York), Vol. 28, Nr. 334, juillet 1910, p. 321.

de Beurmann & Gougerot, La toxi-infection sporotrichosique. Etat de sensibilisation des sporotrichosiques. Compt. rend. de l'assoc. franç. pour l'avancement des Sciences. Congrès de Lille, 6 août 1909, p. 974 et Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 8 oct. 1909, Nr. 29, p. 397.

Rochard, Duval & Bodolec, Pyelonéphrite sporotrichosique. Gaz. des hôpit., 12 août 1909, Nr. 91, p. 1147. Fall Nr. C.

Landouzy, Sporotrichose. Presse médicale, 6 nov. 1909, Nr. 89, p. 785.

de Beurmann, Ravaut, Gougerot & Verdun, Intra-dermoréactions sporotrichosiques positives chez des malades porteurs de lésions cutanées non sporotrichosiniques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 18 nov. 1909, Nr. 34, p. 541.

Gougerot, De l'utilité de reconnaître à leur ombre les parasites dépourvus d'électivité colorante. Compt. rend. de la soc. de Biol., 27 nov. 1909, T. 57, p. 578.

Moure, Arthrite sporotrichosique du genou. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 3 déc. 1909, Malade CXII.

1910.

de Beurmann & Gougerot, Les mycoses, p. 372, les infections mycosiques, p. 373. Sporotrichoses, p. 383 in Traité de A. Gilbert et L. Thoinot, fasc. 4, nouvelle édition 1910 et collection des aide-mémoires Léauté.

Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud, Et., & Weill, A., Séro-diagnostic mycosique. Applications au diagnostic de la sporotrichose et de l'actinomycose. Les co-agglutinations et co-fixations mycosiques. Ann. de l'inst. Pasteur, janv. 1910, Nr. 1, p. 1.

Chopin, Intra-dermoréaction sporotrichosinique. Thèse de Paris, 16 fév. 1910.

Posada Berrio, L., (de Medellin, Colombie). Nueva enfermedad. Esporotrichosis o Entfermedad de de Beurmann y Gougerot. Ann. de l'acad. de méd. de Medellin, febrero de 1910, Nr. 2, p. 35.

Gougerot, Liquéfaction des milieux à la gélatine par les champignons pathogènes. Journ. de méd. interne, 20 fév. 1910, Nr. 5, p. 42.

Matruchot, L., Les champignons pathogènes, agents des sporotrichoses. Compt. rend. de l'acad. des sc., 28 fév. 1910.

Calvin Gates Page (M. D.) Langdon Frottingham (M. D. v.), (Boston) & James B. Paige, B. Sc. D. Y. S. Sporothrix (?) isolated From two Horses with Epizoötic Lymphangitis, résumée in Journ. Amer. med. assoc., 1909, p. 1453 et Sporothrix and Epizootic Lymphangitis. Journ. of med. research, Vol. 23, Nr. 1, août 1910, p. 137—150.

Milian, Abcès blanc dû à la sporotrichose. Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syphil., 4 avril 1910 et Progrès méd., 7 mai 1910, Nr. 19, p. 259.

Jeanselme & Chevallier, Paul, Sporotrichose à foyers multiples. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 17 juin 1910, Nr. 19, p. 784 et (erster Fall einer Sporotrichose Jeanselmei) Nr. 20, p. 824, Nr. 24, p. 176 et Presse médicale, 24 juin 1911, Nr. 50, p. 529.

Brumpt & Langeron, Un nouveau champignon parasite de l'homme, le Sporotrichum Jeanselmei. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit., 17 juin, Nr. 49, p. 792.

Jeanselme & Poulard, Sporotrichose de l'iris. Ann. d'oculistique, T. 144, p. 65, août 1910.

de Beurmann & Gougerot, Importance pratique du diagnostic de la sporotrichose et des autres mycoses. Facilité et difficulté de ce diagnostic. Rev. de méd. et d'hygiene tropicales, juillet 1910, T. 7, Nr. 3, p. 1.

de Beurmann, Gougerot, Bith & Heuyer, Sporotrichose à grands abcès froids multiples. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 21 octobre 1910, Nr. 26, p. 214.

Bonnet (de Lyon), Sporotrichose à manifestations multiples: gommes cutanées, gomme musculaire, arthropathie du genou simulant une arthropathie syphilitique. Bull. de la soc. fr. de dermat et de syphil., 1 déc. 1909, p. 347.

de Beurmann & Gougerot, Sporotrichose nord-américaines. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 23 déc. 1910, Nr. 35, p. 798.

— — Comparaison du Sporotrichum Jeanselmei et des sporotrichum voisins. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris, 23 déc. 1910, Nr. 35, p. 818.

— — Classification botanique des Sporotrichum pathogènes (10e mémoire), 1910 paru en retard in Arch. de Parasitologie, 1911 à 1912.

1911.

Gougerot & Dubosc, Syphilis et sporotrichose. Sporotrichose syphiloide gommeuse, hypodermique, musculaire, osseuse. Fracture spontanée du radius (5 fig.). Ann. des malad. vénér., Nr. 4, avril 1911, p. 241.

Gougerot, H., Le follicule tuberculeux: sa signification. Soc. Tub., mai 1911, Nr. 3, p. 90.

Sabrazes & Guyot, Un cas de sporotrichose, accident du travail. Bull. de la soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, 5 mai 1911.

Dubreuilh, Petges & Bonnin, Sporotrichose cutanée tuberculoïde. Rev. de la soc. de méd. et de chirurg. de Bordeaux, 5 mai 1911.

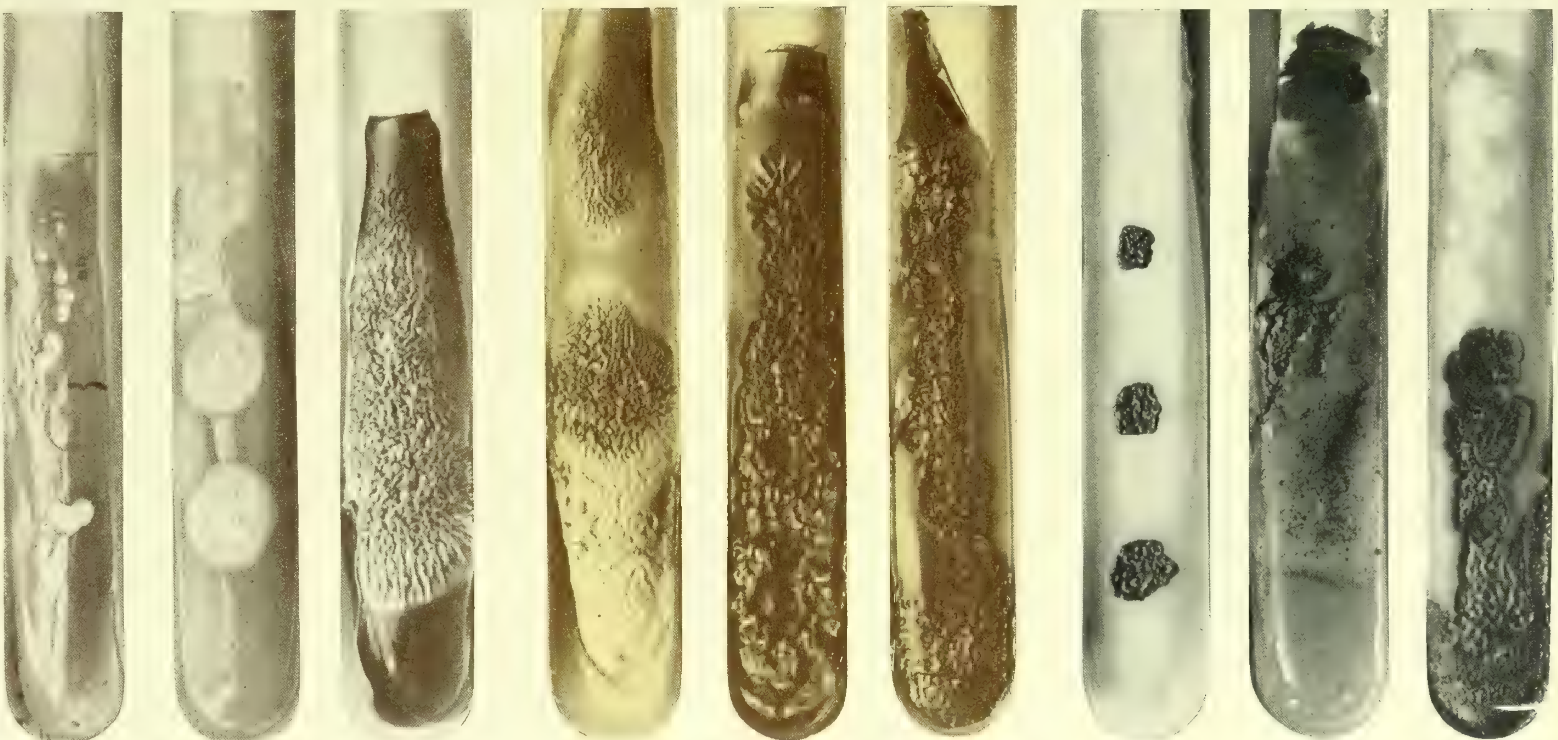
Gougerot, Traitement des mycoses en général et des sporotrichoses en particulier. Journ. des Praticiens, 13 mai et 10 juin 1911, Nr. 19 et 23, p. 289 et 353.

Costa, Chancre syphiloïde de la muqueuse nasale, lymphangite et adénites provoques par le Sp. Beurmanni. Soc. Biol., T. 71, p. 55, 20 juin 1911.

Marchand, J., Les sporotrichoses osseuses articulaires et synoviales. Thèse de Lyon, 1911.

Gougerot, H., Les polymycoses: les cosensibilisations mycosiques. Congrès de méd. de Lyon, in Progrès médical, 25 nov. 1911, Nr. 47, p. 569.

Eine Gesamtstudie der Sporotrichosen befindet sich in unserem „Traité des sporotrichoses“ (de Beurmann & Gougerot), Félix Alcan, Paris 1912.



Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Fig. 29.

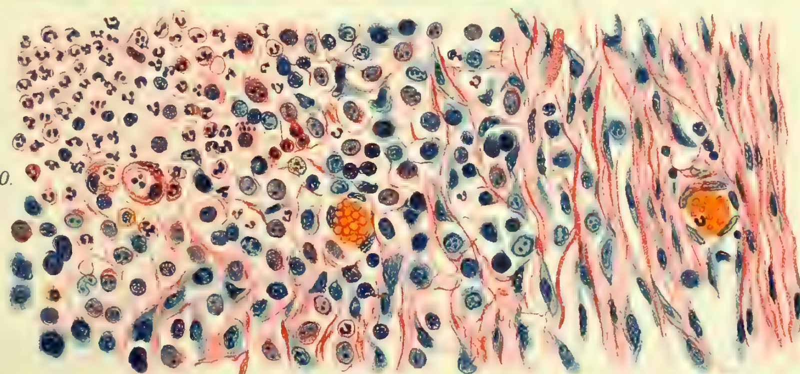


Fig. 30.

Constantin Fig. 29 u
Gougerot Fig. 30 gez.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 7—15. Kulturen der Sporotrichum auf Traubenzucker-Peptonagar von Sabouraud.

7, 8 und 9 Sporotrichum Schencki. Weiße Kolonien mit kaum sichtbarer hellbrauner Verfärbung. — 7 Beginn der Entwickelung von kleinen, weißen, glatten, von einem schmalen Hof umgebenen Kolonien. 8 Ausgewachsene große, weiße, mit radiärer Streifung und mit einem Hof versehene Kolonien. 9 Strichkultur. Ausgewachsene weiße konfluierende Kolonien mit kaum sichtbarer brauner Verfärbung im Zentrum und netzförmiger radiärer Streifung und Hof.

10, 11 u. 12 Sp. Beurmanni. Kolonien mit Hof, zuerst weißlich, dann pigmentiert bis zur hellbraunen (10), oder schokoladebraunen (11), oder schwarzbraunen oder schwarzen (12) Verfärbung. Die Oberfläche in der Art von Gehirnwindungen gefältelt (11 und 12), hier und da netzförmig strukturiert (10).

13, 14 und 15 Sp. Gougeroti. Im Beginn schwarze Kolonien, gewöhnlich ohne Hof (13, 14), hier und da Hof (15). Ganz junge isolierte Kolonien (13). Ausgewachsene, unregelmäßig konfluierende Kolonie (14), welche einer Originalkultur entstammt. Die Kolonien im unteren Teil des Röhrchens winzig, punktförmig. Strichkultur (15) mit grob gefältelter oder gefurchter Oberfläche.

Tafel II.

Fig. 29. Subkutanes, erweichtes sporotrichotisches Gumma beim Menschen Die Figur zeigt die drei konzentrischen, charakteristischen, knotenförmigen Zonen des Sporotrichoms (Gougerot). (Technik von Dominici.):

I. Lymphocytäre, bindegewebige äußere Zone. Am äußersten Rande sieht man die kollagenen Fasern der Kapsel, welche durch vergrößerte basophile Bindegewebszellen getrennt sind. Gegen den inneren Teil dieser Zone sind die kollagenen Fasern dissoziert und enthalten in ihren Maschen rundliche basophile Lymphocyten. (Einfache entzündliche Reaktion.)

II. Tuberkuloide mittlere Degenerationszone. Der ganze mittlere Teil der Figur wird durch ein Filtrat von Zellen eingenommen, welche sich im Zustande der acidophilen und epithelioiden Degeneration befinden und die von tuberkuloiden Bildungen durchsetzt sind. (Riesenzellen, Follikel, Vaskularitiden.) Die Degeneration der Zelle ist häufig unvollständig (acidophil) und seltener vollständig (epithelioid). Die Kerne sind nur wenig verändert. Das Protoplasma ist geschwollen und acidophil. Oft bleiben die kollagenen Fasern fortbestehen. Die verschiedensten tuberkuloiden Bildungen sind häufig im gleichen Gesichtsfeld vereinigt. In der beigegebenen Figur sieht man: 1) im mittleren Teil links einen vollständigen Follikel mit einer schönen typischen Riesenzelle im Zentrum, wodurch der Follikel der Tuberkulose vollständig ähnlich wird. 2) Unregelmäßig zerstreute epithelioide Follikel ohne Riesenzellen. 3) Große oder kleine zerstreute Riesenzellen, öfters isoliert und von den kollagenen Fasern des Kapillargefäßes noch umgeben, von welchem sie entstammen. Eine von diesen Riesenzellen (links oben), die im Gefolge einer Endokapillaritis entstanden ist, enthält einen Haufen polynukleärer Leukocyten, die den Rest einer Leukocytenthrombose im Lumen der entzündeten Kapillare darstellen. (Mikroabszeß in den Riesenzellen.) 4) Vaskularitiden. Die Kapillaren, die kleinen Arterien und Venen sind stark lädiert. Eine kleine Arterie (am Rande rechts im mittleren Teil der Figur) ist im Begriff, einen Follikel zu bilden (follikuläre Vaskularitis). Ihr Perithel und ihre Media wandeln sich in epithelioide Zellen um, ihr Lumen wird durch polynukleäre Leukocyten thrombosiert. Diese Mannigfaltigkeit der tuberkuloiden Zone ist charakteristisch für die Sporotrichose und unterscheidet sie von der Tuberkulose.

III. Polynukleärer makrophager zentraler Abszeß. Das Zentrum ist eitrig. Der Eiter besteht aus neutrophilen polynukleären Makrophagen, hie und da auch aus roten Blutkörperchen. (Die letzteren sind auf dem Schnitt sehr zahlreich; was sonst nicht der Fall ist.)

Fig. 30. Junges, sporotrichotisches Gumma beim Menschen. Verhärtetes subkutanes Knötchen (Gougerot). (Technik von Dominici.)

Rechter Rand, peripherer Teil des Gumma: einfache entzündliche Reaktion der fixen Zellen (basophile Schwellung des Protoplasmas und Kernes, Vermehrung und Anastomosenbildung mit den benachbarten Zellen) und Resorption der kollagenen Fasern.

Im mittleren Teil hat diese Reaktion zur Bildung eines netzartigen Gewebes geführt, das allmählich durch polynukleäre neutrophile Leukocyten infiltriert wird. Einige Bindegewebszellen wandeln sich zu Makrophagen mit acidophilem Protoplasma um.

Im Zentrum ist der zentrale Mikroabszeß des sporotrichotischen Gumma durch eine Anhäufung von polynukleären Leukocyten und Makrophagen entstanden.

Man kann also hier den ganzen gummösen Prozeß überblicken, von der peripheren Zone bis zum Abszeß.

— — —

IV.

Die pathogenen Trichomyceten und Trichobakterien.

Streptothrix, Cladothrix, Leptothrix.

Von

Prof. Dr. **Petruschky**

Direktor des Hygienischen Instituts der Technischen Hochschule in Danzig.

Mit 1 Tafel.

A. Die Stellung der hierher gehörigen Pilze im System.

Wie aus dem vorliegenden kasuistischen Material ersichtlich ist, bezeichnen die Autoren die von ihnen beschriebenen Pilze vorwiegend nach dem Vorgange Ferd. Cohns als „Cladothrix" oder „Streptothrix", je nachdem sie die gefundene Verzweigung als „unechte" oder als „echte" ansehen. Nur wenige Autoren ziehen den Namen „Oospora" vor (Sauvageau & Radais, Lehmann & Neumann), andere wählen für ihre Pilze ganz abweichende Bezeichnungen, wie „Micromyces Hoffmanni" (Gruber), Coccobacillus pseudoactinomycosis pleomorphus (Beresineff) und andere.

Eine zusammenfassende systematische Ordnung unter kritischer Beleuchtung der Vorgänger wird zum ersten Male versucht von Lachner-Sandoval. Seinen Vorschlägen folgen E. Levy und Berestneff. Lachner weist mit Recht auf die bisher herrschende Verwirrung hin, welche nicht zum mindesten bedingt war durch Unklarheit über die an sich klaren botanischen Begriffe echte und falsche „Verzweigung" und echte und falsche „Dichotomie". Echte Verzweigung nennt der Botaniker jede Abzweigung von Seitenästen von einem Hauptstamm, gleichviel ob der Hauptstamm selbst weitergeht und einseitig oder doppelseitig Zweige „höherer Ordnung" abgibt, oder ob der Hauptstamm sich in zwei gleichwertige Aeste höherer Ordnung „gabelt". Nur der letztere Vorgang, die Gabelung, wird als „echte Dichotomie" bezeichnet. Die Abgabe einseitiger Nebenzweige von einem Hauptstamme kann, wenn die Zweige ebenso kräftig ausfallen wie der Hauptstamm, als „scheinbare Gabelung" oder „falsche Dichotomie" bezeichnet werden, ist aber immer „echte Verzweigung", während wiederum als „falsche Verzweigung" nur das Hervorbrechen des Fadens aus der zu eng gewordenen Scheide bezeichnet werden kann. Diese „falsche Verzweigung" kommt von den hier besprochenen Pilzgruppen nur der Species „Cladothrix" zu,

während die als „Streptothrix“ („Oospora“) und Aktinomyces beschriebenen Species stets „echte Verzweigung“, und zwar in der Regel annähernd rechtwinkelige Abzweigung der Nebenäste von einem Stammfaden (also „falsche Dichotomie“) aufweisen.

Das verzweigte Netzwerk haarfeiner Fäden bildet also ein richtiges Pilzmycelium. Von diesem wiederum steigen bei Oberflächenkulturen feine, kurze Lufthypen auf, deren trockene Enden in Konidienketten zerfallen, die darin den „Sporen“ (Saatformen) anderer Pilze analog sind, daß aus ihnen neue Fäden hervorkeimen, wenn sie auf geeignete Nährböden gelangen. Daß dies der Fall ist, kann am einfachsten durch folgenden Versuch demonstriert werden. Man säet auf den oberen Teil der schrägen Fläche zweier Agarröhrchen ohne Glyzerin kleine Quantitäten des zu untersuchenden Pilzes und läßt die Aussaat sich entwickeln, bis die Oberfläche trocken und wie weiß bestreut aussieht. Dann versetzt man eins der Röhrchen, senkrecht gehalten, durch Aufstoßen auf eine geeignete Unterlage (Gummi oder dergleichen) in elastische Erschütterungen und stellt es dann wieder in den Brutschrank. Nach einigen Tagen werden sich abwärts von der ursprünglichen Aussaatstelle des in Erschütterung versetzten Röhrchens neue kleine Kolonien gleicher Art entwickelt haben, die durch nichts anderes als durch abgefallene Sporen („Konidien“) erzeugt sein können. Nach alledem kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Species „Streptothrix“ wenigstens den Entwickelungszyklus der echten Hyphomyceten hat, und zwar einfachster Art, ohne besondere Gestaltung von Fruchtträgern. Von „Pleomorphismus“ kann da keine Rede sein, denn die vielfach so genannten „Kokkenformen“ sind eben weiter nichts als Sporen und so ein regelrechtes Glied im Entwickelungszyklus des Hyphomyceten. Man muß daher Lachner-Sandoval ohne weiteres darin beistimmen, daß die hier in Frage stehenden Pilze ebenso wie die Aktinomyceten κατ᾽ ἐξοχήν in die Gattung der Hyphomyceten aufzunehmen sind, und nicht, wie es z. B. noch in früheren Jahren in Baumgartens Jahresberichten geschah, unter die „pleomorphen Bakterien“, gemeinschaftlich mit dem Bacillus Proteus. Stellt man den Proteus in Reih und Glied mit den „Bacillen“, zu denen er unzweifelhaft gehört, und die hier behandelte Gruppe von Pilzen mit den „Hyphomyceten“, so kann der Begriff der „pleomorphen Bakterien“ überhaupt fallen. Andererseits ist auch darin Lachner-Sandoval zweifellos im Rechte, daß die „hierbehandelte Gruppe von Pilzen“ sich schon durch ihre haarfeine Gestalt so erheblich von den gröberen Hyphomyceten unterscheidet, daß sie einen besonderen Gruppennamen verdient. Darin aber kann ich Lachner-Sandoval nicht folgen, den bereits für eine ganz besondere Subspecies vergebenen Namen „Aktinomyces“ auf die ganze Gruppe auszudehnen und sie sämtlich „Strahlenpilze“ zu nennen. Lachner-Sandoval fühlt schon selbst, daß es bedenklich ist, alle durch diese Pilze hervorgerufenen Krankheitsformen als „Aktinomykosen“ zu bezeichnen. Es dürfte hierin wenigstens kein Kliniker ihm folgen, dem das typische Bild der menschlichen Aktinomykose geläufig ist. Aber auch dasjenige morphologische Merkmal, welches Harz gerade Veranlassung zu dem Namen „Aktinomykose“ gab, der Strahlenkranz, fehlt in den Fällen typischer Streptotrichosen regelmäßig. Es würde daher nur neue Verwirrung stiften können, wenn das spezi-

fische Merkmal einer gut charakterisierten Subspecies den Namen für die ganze Species, deren anderen Gliedern dieses Merkmal nicht zukommt, abgeben müßte. Daß auch die anderen bisher gebrauchten Namen zum Gattungsnamen nicht geeignet sind, gebe ich LACHNER-SANDOVAL wiederum zu. Weder „Streptothrix" (von KRUSE gewählt), noch „Oospora" (von LEHMANN-NEUMANN gewählt), passen für die ganze Familie. Will man einen Familiennamen haben, so wird man ihn nach einer gemeinsamen Eigenschaft der ganzen Gruppe neu bilden müssen. Eine solche ist die Zartheit, die Haarfeinheit dieser Pilze gegenüber allen übrigen Hyphomyceten. Man kann sie also getrost „Haarpilze" oder **„Trichomyceten"** nennen. Dieser Vorschlag, der in der ersten Auflage dieses Handbuchs von mir gemacht wurde, ist gleich darauf von v. BAUMGARTEN in seinen Jahresberichten akzeptiert und seit 1902 festgehalten worden. Die allgemeine Einbürgerung ist daher trotz des zurzeit noch abweichenden Verhaltens einiger Autoren zu erhoffen. v. BAUMGARTEN hat für die Species „Cladothrix" und „Leptothrix" die besondere Bezeichnung „Trichobakterien" gewählt, da echte Verzweigung bei beiden nicht beobachtet ist. Diesen Vorgang akzeptiere ich auch hier gern im Interesse nunmehr durchweg einheitlicher Benennung.

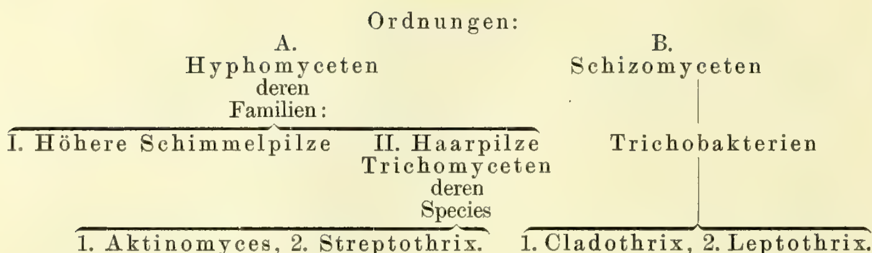
Was nun die einzelnen Species dieser Familie anlangt, so können die Namen Aktinomyces, Leptothrix und Cladothrix jedenfalls unverändert stehen bleiben. In Frage gestellt ist nur „Streptothrix", weil dieser Name bereits 1839 von CORDA*) für andere Pilze aus der Hyphomycetenfamilie der Dematiaceen gewählt worden ist, wie zuerst SAUVAGEAU & RADAIS*), nach ihnen LACHNER-SANDOVAL hervorheben. Dieser Umstand hat indessen den großen Botaniker FERD. COHN nicht abgehalten, den Namen Streptothrix für die zuerst in den Pilzvegetationen der Tränenkanäle gefundenen, von GRÄFE fälschlich mit Favus, von WALDEYER mit Leptothrix buccalis identifizierten, haarfeinen Fadenpilze zu wählen. Die COHNsche Beschreibung gibt unzweifelhaft die wesentlichen Merkmale wieder (vgl. Kasuistik, Abschn. I).

Nach COHN haben dann sehr viele Autoren pathogene und saprophytische Pilze mit den gleichen morphologischen Eigenschaften gefunden und nach COHNS Vorgang ebenfalls als „Streptotricheen" bezeichnet, so daß nun sowohl die Hyphomycetenfamilie der Dematiaceen als auch die Hyphomycetenfamilie der „Trichomyceten" eine Species besitzt, bei der sich der Name „Streptothrix" tatsächlich bereits eingebürgert hat. Ich meinerseits glaube kaum, daß durch diesen Zustand erhebliche Verwirrung hervorgerufen werden kann, zumal da meines Wissens diese beiden Species noch nie in Konkurrenz miteinander beobachtet oder gar verwechselt worden sind. Aber selbst für diesen Fall könnte man sich damit helfen, daß man zwischen D.-Streptotricheen und T.-Streptotricheen unterscheidet. Bei dieser Ordnung der Dinge hat man es nicht nötig, die von den Autoren gewählten Bezeichnungen sämtlich umzustoßen, wodurch die Verwirrung entschieden eine größere werden würde.

Das Ergebnis ist also folgende Einteilung:

---

*) Zitiert nach LACHNER-SANDOVAL, l. c.



Die Species „Aktinomyces“ ist charakterisiert durch die von ihr allein gebildeten Strahlenkranzformen im lebenden Körper.

„Streptothrix“ kennzeichnet sich durch reichliche, echte Verzweigung, welliges Wachstum, später Fragmentation und Bildung von Konidienketten, die als Fortpflanzungsorgane dienen, also in diesem Sinne als Sporen*) aufzufassen sind.

„Cladothrix“ gibt sich zu erkennen durch falsche Verzweigung (seitliche Sprengung der Hülle zur Fortsetzung des Längenwachstums nach anderer Richtung), rasche Fragmentation und den damit verbundenen „Bacillencharakter“ älterer Kulturen.

„Leptothrix“ endlich zeigt niemals Verzweigung, niemals Wellenlinien, sondern steife, wenig gekrümmte Fäden, an denen Teilungsvorgänge fast niemals zu erkennen sind.

Cladothrix und Leptothrix stehen den echten Schizomyceten entschieden näher als Aktinomyces und Streptothrix. Die ganze Familie der Trichomyceten kann entwickelungsgeschichtlich mit Recht als Uebergangsgruppe zwischen den einfachen Spaltpilzen und den durch Bildung besonderer Fruktifikationsorgane höher entwickelten Schimmelpilzen betrachtet werden.

Es ist aber nicht angebracht, wegen dieser entwickelungsgeschichtlichen Verwandtschaft nun auch das gegenwärtige Vorkommen von Uebergängen zwischen Schizo- und Hyphomycetendasein bei einzelnen Subspecies, den Cladotricheen z. B., anzunehmen. Jeder Pilz hat seinen festen Entwickelungszyklus. Selbst einzelne Varietäten der weißen Subspecies von Streptothrix z. B., welche sich nur durch Unterschiede in der Schnelligkeit des Wachstums oder durch Vorliebe für Brüt- oder Zimmertemperatur unterschieden, habe ich durch jahrelange Fortzüchtung auf gleichen Nährböden nicht ineinander überführen oder die Unterschiede auch nur annähernd ausgleichen können. Sie halten die einmal erworbenen Eigentümlichkeiten mit großer Zähigkeit fest.

Eine bei allen Mikroben bekanntlich wandelbare Eigenschaft, die Farbstoffbildung, kann allerdings auch bei den Streptotricheen in erheblichen Grenzen schwanken. Dennoch benutzt SANFELICE (1904)

*) Den Konidien der Streptotricheen deshalb den Charakter als „Sporen“ absprechen zu wollen, weil sie Anilinfarbstoff relativ leicht annehmen und es daher der für die Sporen der Schizomyceten erforderlichen, komplizierten Färbemethoden nicht bedarf, halte ich für unrichtig. Das Wesentliche ist die Keimfähigkeit, welche die Sporen als Saatmaterial (σπόρος von σπείρω = säe) geeignet macht. Auch der Umstand, daß die Widerstandsfähigkeit gegenüber zerstörenden Einflüssen nicht so erheblich ist, wie bei den Sporen der Spaltpilze, ist an sich nicht ausschlaggebend. (Abbildung der Sporulation siehe Fig. 152.)

diese Eigenschaft als Grundlage für eine Untereinteilung der Stroptotricheen in 3 Gruppen. Er bezeichnet die Gruppen nach der Färbung der Kultur als 1) Strx. alba, 2) Strx. flava, 3) Strx. violacea. Die Verschiedenheit war aber nicht nur eine äußerliche, sondern auch das Verhalten gegen Entfärbung durch Säuren und das Verhalten im Tierexperiment war bei den 3 Gruppen ein wesentlich verschiedenes. Während Strx. violacea durchweg säurefeste Stämme umfaßt, sind die Glieder der Gruppe Strx. alba durchweg nicht säurefest. Die Gruppe Strx. flava nimmt eine Mittelstellung ein. Ihre Glieder sind nicht durchweg säurefest. Die Vertreter der Strx. violacea sind konstant pathogene Arten, welche das Krankheitsbild einer Pseudotuberkulose in Lunge und Nieren erzeugen. Die Vertreter der Gruppe Strx. flava wirken mehr toxisch pathogen ohne wesentliche histologische Veränderungen zu erzeugen, während von den Vertretern der Gruppe Strx. alba bei Sanfelice nur 2 Stämme überhaupt pathogene Wirkungen aufwiesen. (Miliare Knötchen in Lunge und Leber.)

Lombardo Pellegrino (1907) stellte die Pathogenität der Streptothrix-Arten für Kaltblüter fest. Er konstatierte dabei zugleich, daß die Passage durch einen Kaltblüter die Pathogenität für Warmblüter noch nicht merklich abschwächt, wohl aber die Passage durch eine Reihe von Kaltblütern.

Da die Species „Aktinomyces" und deren reich angewachsene Literatur gesondert behandelt wird, sollen uns hier nur die Streptotricheen, Cladotricheen und Leptotricheen beschäftigen. Die beiden ersten Species sind in der Kasuistik nicht getrennt, da aus der Literatur die Stellung der gefundenen Pilze („echte" oder „falsche" Verzweigung) nicht immer bestimmt ersichtlich ist.

B. Das kasuistische Material.

Das nicht unerhebliche Material wird sich am besten in der Weise darstellen lassen, daß wir zunächst die bisher bekannt gewordenen Fälle nach Krankheitsgruppen geordnet, aber in möglichst historischer Reihenfolge durchgehen.

I. Beobachtungen von Streptotricheen im Tränenkanal.

Bereits im Jahre 1855 beschrieb Gräfe verfilzte Pilzmassen, welche er in entzündeten Tränenkanälen des menschlichen Auges fand und zunächst als „Favuselemente" deutete. Die gleichen Gebilde beobachtete auch Förster mehrfach und übergab das Material an Ferdinand Cohn, welcher von dem im Jahre 1874 untersuchten Material folgenden Befund gewann: „Die weißliche, talgartige, leicht zerdrückbare Masse bestand aus feinen, dünnen, nebeneinandergelagerten oder verfilzten Fäden, eingelagert und dicht umhüllt von Micrococcusmassen, welche auch die Zwischenräume ausfüllen. . . . Einige waren lockig gedreht und mit spärlichen Verzweigungen versehen; hierdurch unterschieden sie sich von Leptothrix, die immer steif und unverzweigt ist."

Ferd. Cohn bezeichnete daher den gefundenen Pilz als neue Species und gab ihm den Namen: „Streptothrix Foersteri". Weiter fügt Cohn hinzu, daß er auch „kleine, hefeartige Zellen, sowie oidiumähnliche Gebilde, selbst Pilzsporen mit langen Keim-

schläuchen“ in dem Material gesehen habe, diese Dinge aber für sekundäre Beimengungen halte. Da Reinkulturen von Cohn nicht gewonnen wurden, wohl gar nicht versucht worden sind, muß es dahingestellt bleiben, ob die genannten Gebilde als Sporen der beschriebenen Pilze zu deuten sind, was immerhin nicht ausgeschlossen erscheint. In diesem Falle würden bereits alle wesentlichen Merkmale der Gattung „Streptothrix“ in Cohns Beschreibung zu finden sein. Daß es sich um Parasiten, also um Pilze von einer gewissen Pathogenität handelte, kann in Anbetracht des Fundortes wohl keinem Zweifel unterliegen.

In der späteren Literatur finden sich nur noch folgende Arbeiten, welche sich mit Pilzen des gleichen Fundortes, der Tränenkanäle, beschäftigen.

Du Bois Saint-Sévérin fand 1895 in einem Falle von Conjunctivitis mit „schankerähnlichem“ Ulcus an der Caruncula lacrimalis eiterige Massen, deren Aussaat auf Gelatine neben Staphylococcus albus eine Streptothrixart lieferte, die auf allen Nährböden wuchs, Gelatine verflüssigte, staubförmige Sporen bildete, auf Serum graue, feuchte, auf Kartoffeln gelbe, runzelige Kolonien bildete. Die Dicke der Fäden betrug 1 μ. Tierpathogenität konnte nicht beobachtet werden. Verf. nennt seinen Pilz „Streptothrix aurea“ und vermutet, daß er identisch mit Cohns „Streptothrix Foersteri“ sei.

Silberschmidt machte 1900 ebenfalls Mitteilung über bakteriologische Untersuchung von Dacryocystitismaterial, das von einem Züricher Augenarzte als aktinomykoseverdächtig ihm übergeben war. Er gewann ähnliche mikroskopische Bilder wie Cohn und Du Bois Saint-Sévérin (die letztere Arbeit ist jedoch nicht erwähnt); kulturell ergab sich jedoch ein auf freien Flächen fester Nährböden nicht wachsender, fast obligat anaërober Pilz. Auf flüssigen Nährböden gelang die Kultur auch ohne Luftabschluß. Verf. hält den Pilz für verschieden von Aktinomyces und rechnet ihn zu den Streptotricheen. Von der aërob gut wachsenden Streptothrix aurea Du Bois St.-Sévérins ist er jedenfalls auch verschieden.

Bereits im folgenden Jahre berichtete

Silberschmidt noch über 3 Fälle von Pilzkonkrementen im Tränenkanälchen, aus denen er Pilzkulturen gewann, die sämtlich den Streptotricheen angehören. Während jedoch die aus frischem Material des ersten und dritten Falles gezüchteten Pilze wiederum vorwiegend anaërob wuchsen (in der Tiefe der Agarstichkultur und am Boden der Bouillonkulturen) und sich nur dadurch unterschieden, daß der erste Pilz rasch in Stäbchenformen zerfiel, während der letzte längere Fadennetze bildete, zeigte der aus dem eingetrockneten Material des zweiten Falles gewonnene Pilz ausgesprochene Aërobiose und wuchs auch bei Zimmertemperatur auf Gelatine, diese nicht verflüssigend. Die Pilzrasen auf Agar hatten ein zuerst grauweißes, später hell rosarotes Aussehen, glichen also jedenfalls auch nicht der Streptothrix aurea.

1902 berichten, unabhängig voneinander, Hirschberg und Segelken über Befunde von Pilzkonkrementen in den Tränenkanälen, die sie auf Grund rein mikroskopischer Untersuchungen für „Leptothrix“ halten. S. bemängelt selbst das Fehlen des Kulturversuchs.

1903 berichtet CAHN in seiner Dissertation über 3 Fälle von Streptothrixinfektion der Tränenkanäle. Die Kultur gelang in 2 Fällen anaërob.

Im gleichen Jahre berichtet ZUR NEDDEN über einen analogen Fall, in welchem ebenfalls die Kultur nur anaërob gelang und Tierpathogenität fehlte.

1906 fand ZUR NEDDEN in einem weiteren Falle chronischer Tränenkanalerkrankung einen Streptothrixstamm, der aërob üppig auf Agar wuchs, für Tiere nicht pathogen war.

Der gleiche Autor beobachtete eine der Keratitis disciformis ähnliche Augenerkrankung, die gleichfalls durch Streptothrix erzeugt war. Mit der Reinkultur konnte bei Kaninchen eitrige Keratitis erzeugt werden.

II. „Cladothrix" bei Erysipeloïd. (?)

Im Jahre 1887 teilte J. ROSENBACH Kulturversuche mit, durch welche er den Erreger des menschlichen „Erysipeloïds" zu gewinnen suchte. Der Kulturversuch gelang am besten auf Gelatine bei 20° C und förderte eine Pilzart zutage, welche ROSENBACH zu den „Cladothrix"-Arten rechnete. Neuerdings hält J. ROSENBACH diese Deutung nicht mehr aufrecht, sondern sieht als Erreger einen Fadenbacillus an, der der Gruppe der Erreger des Schweinerotlaufs und der Mäusesepsis angehört (Gruppe der Rotlauffäden).

III. Streptotricheen bei Zoonosen.

Die erste wichtige Beobachtung lieferte NOCARD im Jahre 1888 durch Untersuchung der Aetiologie einer Krankheit der Rinder in Guadeloupe, welche die Franzosen als „farcin du bœuf" bezeichnen.

Die Krankheit besteht im wesentlichen in der Bildung progressiver, wurstförmiger Subkutanabszesse unter der Haut des Bauches und der Gliedmaßen, die entweder unter Induration der erkrankten Stellen langsam zurückgeht oder unter Abmagerung des Tieres zum Tode führt. Die Abszesse enthalten einen geruchlosen, dicken Eiter, in welchem die Erreger enthalten sind. Dieselben lassen sich am besten durch die GRAMsche Färbung (nach Vorfärbung mit Karmin) nachweisen, wenn man zur Entfärbung nach WEIGERT Anilinöl, nicht Alkohol verwendet. Es erscheinen dann auf rotem Grunde blaue, sternförmig angeordnete Häufchen von Bacillen, die dem Erreger des Schweinerotlaufes in ihrer Gestalt ähnlich sind. Die Kultur derselben ergibt jedoch einen feinen Fadenpilz, der seiner „falschen" Verzweigungen wegen zur Gattung Cladothrix vom Verf. gerechnet wird. Die guten Photogramme, welche der Arbeit beigegeben sind, lassen jedoch eher die Deutung echter Verzweigungen zu. Auch METSCHNIKOFF rechnet den Pilz zu den Streptotricheen. Wachstum erfolgt bei 30—40° C auf allen Nährböden in einigen Tagen. Auf der Fläche fester Nährböden erscheinen weißlichgelbliche, schüppchenförmige Kolonien mit aufgebogenem Rande. Auf Milch und Bouillon erfolgt Ausbreitung auf der Oberfläche der Flüssigkeit. In älteren Kulturen sind zahlreiche Sporen zu erkennen, welche als ungefärbte, eiförmige Gebilde an den Enden der Fäden auftreten. Die Wachstumsfähigkeit bleibt sehr lange erhalten. Nach viermonatlichem Aufent-

halt bei 40° C war das Wachstum noch so kräftig wie zu Anfang. Hitze von 65° C halten die Pilze 15 Minuten aus, bei 70° jedoch gehen sie in 10 Minuten zugrunde.

Die Pathogenität ist besonders groß für Meerschweinchen, welche bei intravenöser oder intraperitonealer Infektion an allgemeiner „Pseudotuberkulose“ zugrunde gehen. Rinder und Hammel werden ebenfalls infiziert, sind aber widerstandsfähiger. Kaninchen, Hunde, Katzen, Pferde und Esel scheinen refraktär zu sein. Die subkutane Infektion ruft bei den empfänglichen Tieren Abszesse hervor, die den beim „farcin“ auftretenden analog sind.

KASPAREK konnte durch eigene Untersuchungen die Befunde NOCARDS in jeder Hinsicht bestätigen.

FEISTMANTEL (1902) studierte das Verhalten der Streptothrix farcinica NOCARD gegenüber Entfärbung durch Säuren und Alkohol. Er fand die Fäden des Pilzes säure- und alkoholfest, nicht aber die Keimzellen („Sporen“). Im Tierversuch zeigten sich Mäuse unempfänglich. Meerschweinchen zeigten nach intraperitonealer Impfung Netzschwarten mit Riesenzellen in einem zellreichen Granulationsgewebe, keine Verkäsung. Bei intravenöser Infektion wurden Drusen- und Keulenbildungen beobachtet. F. betont die Verwandtschaft der Streptothrix farcinica mit den säurefesten Stäbchen einerseits, mit den Aktinomycespilzen andererseits. Er will alle diese Formen unter der Species „Streptothrix“ zusammenfassen.

RABE beobachtete im gleichen Jahre wie NOCARD (1888) eine Pilzkrankheit beim Hunde, bestehend in eitriger Phlegmone der Vorderpfote. In dem Eitermaterial war mikroskopisch ein Pilz zu finden, welcher aus Büscheln „winkelig oder wellig gebogener, teilweise anastomosierender Fäden von ungleicher Stärke (0,5—1 μ) bestand“, die überall seitliche Aeste und Zweige trugen und meist in langgezogene, abgerundete, keulenförmige Verdickungen ausliefen.

Verfasser nennt den Pilz „Cladothrix canis“. Ob die Verzweigung nur eine scheinbare oder echte war, ist nicht angegeben (im letzteren Falle würde der Pilz zur Species Streptothrix zu rechnen sein). Züchtungsversuche sind dem Autor nicht gelungen.

TROLLDENIER (1903) fand bei der Sektion eines Hundes eine Encephalitis acuta multiplex, Pachymeningitis acuta, Nephritis acuta und eine käsig-eitrige Lymphadenitis bronchialis. Aus dem Gehirn und den Bronchialdrüsen gewann T. eine Streptothrixart, die Verf. „Actinomyces bicolor“ nennt, da die anfangs weißen Kulturen später ein gelbbraunes Aussehen zeigen. Der Pilz erwies sich als pathogen für Mäuse bei intraperitonealer Infektion, für Meerschweinchen und Kaninchen. Infektion eines 4 Wochen alten Hundes durch Fütterung gelang nicht, ebensowenig Infektion eines Kalbes, eines alten Pferdes und einiger Katzen. Mit den bisher beschriebenen Streptothrixarten erwies der Pilz sich nicht identisch.

GRUBER demonstrierte 1891 auf dem internationalen Kongreß für Hygiene eine in seinem Institut von G. von HOFFMANN-WELLENHOF untersuchte, dem Aktinomyces verwandte Pilzart (Ursprung nicht angegeben), die bei Kaninchen subkutan injiziert, eine eitrig-fibrinöse Bindegewebsentzündung mit Abszedierung hervorrief.

Der Pilz bildete verzweigte Fäden, die rasch in Bruchstücke von Stern- oder Hirschgeweihgestalt zerfielen. Bildung von Dauerformen wurde nicht beobachtet. Am besten gedieh der Pilz bei 37°

auf zuckerhaltigen Nährböden, wo Essigsäure gebildet wurde. Ueber Farbstoffbildung wird nicht berichtet.

Berestneff beschrieb in seiner Moskauer Dissertation 1897 den bakteriellen Befund bei einer als „Pseudoaktinomykose" bezeichneten Geschwulst an der Lippe eines Rindes. Er fand einen von der Erscheinungsform des Aktinomyces abweichenden, feinen verzweigten Pilz, der auf den gewöhnlichen Nährböden unregelmäßige Stäbchen und kokkenähnliche Gebilde (Sporen) lieferte, auf rohem Eidotter und auf Dotterbouillon lange Fäden bildete. Er nennt ihn „Coccobacillus pseudoactinomycosis pleomorphus". Anscheinend handelt es sich um eine Streptothrixart.

Ueber eine andere tierpathogene aber anaërobe Streptothrixart berichtet Schmorl 1891. Bei einer Infektionskrankheit der Kaninchen, welche in einer an den Lippen beginnenden progressiven Gewebsnekrose bestand und auch fibrinöse Entzündungen seröser Häute (Pleura, Pericard, Peritoneum) erzeugte, fand Schmorl einen obligat anaëroben Fadenpilz, den er als „Streptothrix cuniculi" bezeichnet. Reinkulturen konnten nur in Blutserum gewonnen werden. Für künstliche Infektion waren außer Kaninchen nur Mäuse empfänglich.

Aus einer der Aktinomykose ähnlichen Hautaffektion eines Stieres, welche von diesem auf mehrere Kühe übertragen worden war, isolierte 1899 Bonvicini eine vom Aktinomycespilz verschiedene Streptothrixart, die aërob wuchs und weiße Sporen auf der Fläche glyzerinfreien Agars und der Kartoffel bildete. Der Pilz war pathogen für Meerschweinchen, Katzen und Hühner, nicht für Kaninchen und Esel.

Dean gewann im gleichen Jahre eine ebenfalls von den bisher bekannten abweichende Streptothrixart aus einem harten Knötchen, das sich am Kieferwinkel eines Pferdes gebildet hatte. Dieselbe war besonders für Kaninchen, weniger für Meerschweinchen und Tauben pathogen.

Silberschmidt beschreibt ebenfalls 1899 einen von Zschokke aus einer Ziegenlunge gezüchteten Pilz, der von ihm als „Streptothrix capreae" bezeichnet und von den bisher bekannten Arten verschieden befunden wird. Er ist für Kaninchen und Meerschweinchen pathogen und erzeugt bei intravenöser Injektion Pseudotuberkulose, bei subkutaner Einverleibung Abszesse. Das Wachstum ist streng aërob. Auf der Agaroberfläche runzelig, braunrötlich. Auf Kartoffeln reichliches Wachstum mit rötlicher Farbe; später wie mit weißem Staub bedeckt.

Lignières & Spitz (1902) beschrieben eine in Argentinien meist nur sporadisch, zuweilen aber auch epidemisch vorkommende Rinderkrankheit welche mit der Aktinomykose große Aehnlichkeit hat, aber doch vor ihr abweicht. Es bilden sich derbe, allmählich vereiternde Geschwülste in der Haut und im subkutanen Bindegewebe der Rachengegend, „Holzzunge" und polypöse Geschwülste im Rachen. Als Erreger fand er Drusen keulenförmiger Gebilde, die sich mit sauern Farbstoffen leicht färbten, aber nicht nach Gram. Fäden wurden im Eiter nicht beobachtet. Die Kultur ergab einen Bacillus, der sich nicht nach Gram färbte und in Bouillon zu langen Ketten auswuchs. Die Verfasser erzeugten durch Injektion der Kultur bei

Rindern lokale Affektionen ohne Beteiligung der benachbarten Lymphdrüsen. Sie nennen die Krankheit „Actinobacillose“.

NOCARD (1902) beobachtete bald darauf auch in Europa einen durch Actinobacillose bedingten Fall von Holzzunge bei einem Rinde.

VALLÉE züchtete 1903 aus dem Blut eines nach akuter Erkrankung verendeten Pferdes eine Streptothrixart, welche er Strx. polychromogenes nennt, weil sie auf gewöhnlichen Nährböden einen roten, auf glyzerinhaltigen einen gelben Rasen bildete. Die Farbstoffe waren mit Aether und Chloroform leicht zu extrahieren. Infektiöse Eigenschaften waren bei diesem Stamme nicht nachweisbar. Dagegen konnten Intoxikationserscheinungen bei Meerschweinchen und Kaninchen erzeugt werden.

LUGINGER fand 1904 bei Rindern Formen von Endocarditis valvularis fibrino-purulenta thrombotica, welche durch Infektion mit einem Pilze bedingt waren, den er als „Streptothrix valvularis destruens bovis“ bezeichnet. Er ist färbbar nach GRAM, bildet in Kulturen Fäden mit echten Verzweigungen, wuchs aber nicht auf Kartoffel oder Gelatine. Im Tierversuch erzeugte der Stamm bei Schafen eitrige Pleuritis und Pseudotuberkulose, bei Ziegen und Kaninchen subkutan Abszesse.

IV. Streptothrix Madurae *).

Aus der vorliegenden Literatur geht zur Genüge hervor, daß Streptotricheen als Krankheitserreger des Menschen über die ganze Erde verbreitet sind; unter den erzeugten Krankheitsbildern herrschen chronische Eiterungen vor. Wir beginnen mit dem namentlich in Indien als „Madurafuß“ bekannten „Mycetoma pedis“. Es werden unter dem gleichen Namen zwei im Aussehen und auch in ihrer Aetiologie verschiedene Krankheitsformen begriffen, die sogenannte „braune“ oder „schwarze“ und die „weiße“ oder „gelbe“ Varietät des Madurafußes. Hier beschäftigt uns nur die letztere, da nur bei dieser Trichomyceten gefunden wurden.

KANTHAK beobachtete 1892 feine Pilzfäden in mikroskopischen Präparaten vom eitrigen Material des Mycetoma und deutete sie als Streptothrix, jedenfalls als einen dem Aktinomyces nahestehenden Pilz.

Auch GEMY & VINCENT studierten 1892 die sogenannte „weiße Varietät“ des Madurafußes und VINCENT berichtete 1894 in den Annales Pasteur über die Fortsetzung dieser interessanten Untersuchungen. Der gefundene Pilz wird als „Streptothrix Madurae“ bezeichnet. Er bildet verzweigte Fäden von 1—15 μ Dicke, wächst aërob auf festen und der Oberfläche flüssiger Nährböden als weißlicher Belag und ist geruchlos. Ein besonders geeignetes Material bildete Heuinfus oder Kartoffelbrühe mit Gelatine, Glyzerin und Glukose. Die Kultur erhielt auf diesem Nährboden eine rosa Färbung. Verflüssigung der Gelatine erfolgte nicht. Die Kolonien haften fest an der Oberfläche der festen Nährböden und erscheinen nach erfolgter Sporenbildung wie mit einem weißen Staube bedeckt. Die Sporen sind ovoïde, endständige Fragmente der Fäden, die etwas breiter sind als letztere. Auf Kartoffeln bildet der Pilz schön rosarote

*) Eine ausführliche Beschreibung der Madurakrankheit wird von BABES im folgenden Kapitel gegeben werden. Anmerkung der Herausgeber.

oder dunkelrote Kulturen; eine Bräunung der Kartoffel findet nicht statt. Auch auf Kohl- und Karottenstücken gedeiht der Pilz im Gegensatz zum Aktinomyces, wogegen auf Serum und Ei kein Wachstum erfolgt. Für die gewöhnlichen Versuchstiere erwies der Pilz sich nicht als pathogen.

Boyce & Surveyor studierten ebenfalls die Aetiologie des Mycetoma pedis und kamen zu Ergebnissen, welche mit den vorerwähnten ziemlich übereinstimmen. Der Pilz bildet einen Rasen von weißlicher oder leicht rötlicher Farbe, gedeiht am besten auf Agar oder Kartoffel. Sporenbildung wurde angeblich nicht beobachtet, die Pilze zerfallen vielmehr in kurze Stäbchen. Kolbenbildung wurde im Gegensatze zum Aktinomyces nie beobachtet. Auch die begierige Aufnahme der Anilinfarbstoffe seitens des Pilzes wird von den Verfassern als Unterschied von Aktinomyces hervorgehoben.

Boyce untersuchte weiterhin noch eine Anzahl Agarröhrchen, welche in Hyderabad mit Mycetomamaterial beimpft und ihm dann zugesandt waren. Er konnte nur von dem einen der Röhrchen eine Reinkultur gewinnen, die ein dünnes Mycel zeigte, sehr langsam auf Glyzerin- und Traubenzuckeragar wuchs, und bei subkutaner Impfung auf Meerschweinchen, Kaninchen, Affen und Ratten Tumoren erzeugte, die später schrumpften. Allgemeininfektion wurde nicht hervorgebracht.

Delbanco untersuchte einen amerikanischen Fall von Mycetoma pedis. Das Material stammte von Hyde und Adami. Das mikroskopisch-histologische Bild war das des „Granuloms" das sämtliche Gewebe durchwuchert hatte. Als Infektionserreger erscheint ein Pilz mit sehr feinem, verzweigtem Mycel. Kulturen konnten von dem konservierten Material nicht gemacht werden. Verfasser hebt noch die ausgedehnte hyaline Degeneration der Bindegewebszellen hervor.

Vincent faßt 1906 nochmals die Beobachtungen über Streptothrix Madurae als Erreger der weißen, gelben und roten Varietät des Madurafußes zusammen. Die dunkele Varietät des Madurafußes ist ganz anderen Ursprungs.

Musgrave & Clegg beobachteten 1907 auf den Philippinen eine ockerfarbene Varietät des Madurafußes, die sich als übertragbar auf Affen erwies.

V. Trichomyceten in Gehirnabszessen.

Mit menschpathogenen Streptotricheen, deren Eigenschaften im einzelnen mehrfach voneinander abweichen, beschäftigt sich eine Anzahl von Arbeiten, unter denen zunächst die Mitteilung von Eppinger Beachtung erfordert.

Eppinger fand bei der Sektion eines Falles von chronischem Gehirnabszeß, welcher durch Perforation eitrige Meningitis hervorgerufen hatte, im Eiter und in den Abszeßwandungen sowie in miliaren Eiterherden der Nachbarschaft einen feinen Fadenpilz, dessen Kultur aus verschiedenen Nährmedien gelang. Auf Zuckeragar bildet der Pilz gelbe, runzelige Kolonien, die schließlich zu einer gefalteten Haut zusammenfließen. Auf Kartoffeln wächst der Pilz ziemlich rasch, die Kolonien bleiben aber klein, anfangs einer weißen, körnigen Auflagerung gleich, die am nächsten Tage sich rötet, worauf sich ein feinkörniger Ueberzug bildet, der nach und nach

mehlig wird, so daß eine solche Kultur am 20. Tage wie eine verzuckerte Mandel aussieht. Auf Gelatine wächst der Pilz kümmerlich. In Bouillon bilden sich auf der Oberfläche kleine weiße Körnchen, die sich zu schüsselförmig vertieften Blättchen vergrößern und, zu Boden gesunken, zu weißen, schalenartigen Gebilden sich vereinigen. Die Bouillon bleibt immer klar.

Mikroskopisch bestand der Pilz aus feinen Fäden, die sich aus verschieden langen Zellen zusammensetzten, von denen die endständigen Würfelgestalt annahmen. (Starke Vergrößerung erforderlich.) Daneben fanden sich in den Kulturen bakteriengleiche, unverzweigte Fäden, welche deutliche Eigenbewegung zeigten. Geißeln konnten nicht nachgewiesen werden. Da Verfasser die Verzweigung für eine „unechte" hält, bezeichnet er den Pilz als Cladothrix, welcher er den Beinamen „asteroides" gibt. Die Tierpathogenität war für Kaninchen und Meerschweinchen erheblich. Es entstand bei jeder Art der Infektion eine „Pseudotuberkulose". Mäuse erwiesen sich jedoch als unempfänglich. Kulturen dieses Pilzes haben mir vorgelegen und sind lange Zeit hindurch beobachtet worden. Ob die Verzweigungen „echte" oder „unechte" sind, wage ich nicht zu unterscheiden. Die Aehnlichkeit einer von Herrn Prof. Eppinger mit freundlichst übersandten Originalkultur mit den Streptotricheen ist sehr groß.

Ferré & Faguet fanden in Bordeaux in einem Gehirnabszesse, dessen Sitz das Centrum ovale war, einen verzweigten, nach Gram färbbaren feinen Fadenpilz, den sie als Streptothrix ansprechen. Auf Agar wuchs derselbe in runden, leicht ockerfarbigen Kolonien, auf Kartoffeln wuchsen wenig sichtbare, schleimig zähe Kolonien („légèrement glaireuses"), die eine graue Farbe annahmen und frei von weißer Bestäubung an der Oberfläche blieben. Ueber das Wachstum auf Gelatine und flüssigen Nährböden wird nichts berichtet. Impfungen von Kaninchen und Meerschweinchen riefen keine deutlichen Krankheitserscheinungen hervor.

VI. Cladotricheen und Streptotricheen bei Fällen, die an Aktinomykose oder Tuberkulose erinnern. Grenzfälle zwischen Streptotrichose und Aktinomykose.

Garten fand in einem Falle scheinbar typisch verlaufender Aktinomykose, in welchem sich entlang der Wirbelsäule Abszeßhöhlen gebildet hatten, nicht den bekannten Aktinomycespilz in den vorhandenen gelben Körnchen des Eiters, sondern ein feines Geflecht von Pilzfäden. Kulturen gediehen auf allen gebräuchlichen Nährböden, am besten bei Bruttemperatur, aber auch bei niederer Temperatur auf Gelatine. Die Gelatinestichkultur, welche ein besonders charakteristisches Aussehen zeigte, bildete auf der Oberfläche einen weißlichen Knopf; vom Impfstich gingen nach allen Seiten zarte Fäden aus. Auf Agar und Kartoffeln bildeten sich runzlige, gefaltete Häute mit weißlichem Belag an der Oberfläche, der hauptsächlich „Kokkenformen" (Sporen) enthielt. Die Infektion von Tieren glückte nur in einigen Fällen bei intraperitonealer Infektion von Kaninchen und Meerschweinchen. Es bildeten sich eiterhaltige Knötchen am Peritoneum. Garten nennt den Pilz „Cladothrix liquefaciens".

Sabrazès & Rivière fanden in einem Falle von Hirnabszeß und einem Falle chronischer Lungenerkrankung mit Auftreten subkutaner Abszesse Pilze, welche von Aktinomykose abwichen. Aus dem zuletzt erwähnten Falle, den Rivière näher bakteriologisch studierte, konnten die Pilze aus Lunge und Eiter gezüchtet werden. Der Eiter enthielt sie in Reinkultur. Sie wuchsen am beisten bei 37° und Luftzutritt. Auf Agarplatten wurden runde, warzenartige Kolonien gebildet mit gelblicher Unter- und weißlich bestäubter Oberfläche. Besonders gut gedieh der Pilz auf fett- und glyzerinhaltigen Nährmedien. Gelatine wurde verflüssigt, auf Milch entwickelte sich ein fleischfarbener, weiß bestäubter Rasen; auf Glyzerinagar ein gewulsteter, bräunlicher, mit zunehmendem Alter tief schwarzer Belag. Die Kulturen hatten ausgeprägten Schimmelgeruch. Fett wurde vom Pilz assimiliert und verseift. Gewöhnlich liefert der Pilz einen gelblichen Farbstoff, der in Aether löslich ist. In reiner Sauerstoffatmosphäre wird ein brauner Farbstoff gebildet. Infektionsversuche bei Tieren gelangen ohne weiteres nicht, wohl aber, wenn 14-tägigen Bouillonkulturen etwas Milchsäure (als „negativ chemotaktische Substanz") zugesetzt wurde. Alsdann entwickelte sich Pseudotuberkulose.

Arbeiten, welche Streptotricheen als die Ursache chronischer, klinisch tuberkuloseverdächtiger Lungenerkrankungen nachwiesen, häuften sich in der Folgezeit mehr und mehr.

Buchholtz fand 1897 bei der Obduktion eines Falles schwerer Lungenerkrankung, bei der Tuberkelbacillen stets vermißt worden waren, etwa folgenden Befund: Rechts: Fibrinös-eitrige Pleuritis, ausgedehnte Infiltration der Lunge, welche im Innern eine große, nekrotische, von zerfetzten Wandungen umschlossene Hülle barg. Links: Begrenzte pleuritische Verwachsung, weniger ausgedehnte Infiltration der Lunge; auf dem Durchschnitt kleine nekrotische Herde. Mikroskopisch: Im Eiter vorwiegend Streptokokken, nirgends Tuberkelbacillen. Auf Gewebsschnitten und der Wandung der Lungenhöhle ein feines Flechtwerk von dünnen Pilzfäden mit deutlichen Verzweigungen und welligem Verlauf. Obgleich Kulturen nicht angelegt waren, kann es sich dem ganzen Bilde nach nur um eine Streptotrichose handeln. Buchholtz empfiehlt zur Färbung von Gewebsschnitten auf Streptotricheen folgendes Verfahren: Eine Stammlösung enthält 20 Proz. Anilin und 20 Proz. Phenol (nach Kutscher) in gesättigter alkoholischer Lösung von Kristallviolett. Ein Teil dieser Stammlösung wird zum Gebrauch mit 5—10 Teilen Wasser verdünnt. In dieser Lösung wird 20—30 Minuten lang gefärbt. Die Entfärbung geschieht nach Gram-Weigert erst in Jodjodkalilösung, dann in Anilinöl unter Ausschluß jeden Alkohols.

Scheele & Petruschky berichteten auf dem Kongreß für innere Medizin 1897 über einen Fall chronischen Lungenleidens mit zahlreichen sekundären Subkutanabszessen bei einer ganz wohlgenährten Frau in Danzig, die ihrem Leiden schließlich erlag. Bereits bei Lebzeiten konnte aus dem Auswurf und dem durch Punktion gewonnenen Abszeßinhalt die sichere Diagnose auf Streptotrichose mikroskopisch und durch Kultur gestellt werden, da die Abszesse den Pilz in völliger Reinkultur enthielten. Im Sputum waren überdies Influenzabacillen in großer Zahl nachweisbar.

Die Obduktion ergab eine ausgedehnte linksseitige Pleuritis und Infiltration eines großen Teiles der linken Lunge. Das Lungengewebe war dunkelgrau gefärbt, mit zahlreichen nekrotischen, eitergefüllten Herden durchsetzt, deren Wandungen ein zerfetztes Aussehen darboten. Ein großer Abszeß fand sich im Mediastinum und zahlreiche andere im Unterhautgewebe. Der mikroskopische Befund in den Eitermassen war der gleiche wie in dem bei Lebzeiten gewonnenen Material, in Gewebsschnitten von der Lunge war das feine, gelockte Flechtwerk der Pilze bei der Färbung nach Gram-Buchholtz deutlich zu erkennen.

Die Kultur ergab auf Agarflächen kleine, langsam wachsende, kreideweiße, runde Kolonien des gleichen Pilzes. Auf Gelatine erfolgte bei 22° C noch langsames Wachstum und allmählich auch eine Erweichung und Verflüssigung der Gelatine. Die Kulturen strömten einen sehr charakteristischen Schimmelgeruch aus. In Bouillonkulturen bildeten sich namentlich auf der Oberfläche der Flüssigkeit kleine sternförmige Schüppchen und kleine weiße Kugeln am Grunde. Auf Traubenzuckeragar und auf Kartoffeln schien der Pilz anfänglich nicht zu gedeihen, später gelangen Kulturen auch auf diesen Nährböden, auf der Kartoffel aber fand nur geringe Vergrößerung des Aussaatmaterials statt im Gegensatz zu dem üppigen Wachstum von Cladothrix Eppinger und zwei Aktinomycesstämmen. Das Bild der Kolonien entspricht den Fig. 1 und 2 auf Taf. I, Babes, Madurafuß.

Bei Kaninchen wurden durch subkutane Injektion von Bouillonkulturen Abszesse erzeugt, aus denen spärliche Kolonien desselben Pilzes wieder gezüchtet werden konnten. Durch Zerdrücken eines Abszesses unter der Ohrhaut konnte diese zum Verschwinden gebracht werden, während in der Umgebung mehrere neue entstanden.

Im folgenden Jahre beobachtete Petruschky einen weiteren Fall von Streptothrixerkrankung in Danzig bei einem 12-jährigen Schulmädchen, das als tuberkuloseverdächtig galt, weil es von schwächlicher Konstitution und mit chronischem Husten behaftet war. Die Mutter und eine ältere Schwester des Kindes waren bereits an einer als „Lungenschwindsucht" bezeichneten Krankheit gestorben (ob Tuberkelbazillen nachgewiesen worden waren, konnte nicht festgestellt werden). Im Auswurf dieses Kindes fanden sich mikroskopisch neben Influenzabazillen deutliche feine Pilzfäden, welche sich ohne große Schwierigkeit auf Agar züchten ließen. Die Kolonien waren, wie im vorhergehenden Falle, kreideweiß, wuchsen jedoch beträchtlich schneller und flossen schließlich zu einem rein weißen Belag auf der Agarfläche zusammen. Auf Gelatine wuchs der Pilz ebenfalls besser als der von dem ersten Falle gewonnene und brachte deutliche Verflüssigung zuwege. Der ganze Unterschied bestand also in besserem Gedeihen des zuletzt gefundenen Pilzes auf künstlichen Nährböden. Der Schimmelgeruch ließ sich bei der zweiten Kultur ebenfalls deutlich nachweisen. Die Tierpathogenität war ebenso gering wie im ersten Falle. Zur spezifischen Behandlung des Falles wurde zum ersten Male ein nach Analogie des Tuberculinum Kochii hergestelltes „Streptotrichin" verwendet. Es erfolgte Dauerheilung.

Der eigentümliche Geruch der Kulturen brachte Petruschky darauf, in verschimmelten Tapeten nach Streptothrixarten zu suchen, doch ohne Erfolg, während aus einem zeitweise in Scharen auf feuchten Tapeten erscheinenden Käferchen — als Lathridius ru-

gicollis bestimmt — neben wenigen anderen Pilzarten vorwiegend eine weiße Streptothrixart gewonnen wurde, welche auf den Nährböden ganz ebenso wuchs wie die Kultur des zweiten Falles, nur daß das Wachstum bereits bei Zimmertemperatur rasch und üppig erfolgte. Ob dieses Käferchen eine Rolle bei der Verbreitung der pathogenen Streptotricheen spielt, mußte bei der relativ großen Seltenheit der Erkrankung dahingestellt bleiben.

Im Jahre 1909 untersuchte Petruschky aus Anlaß eines Erkrankungsfalles die Tapeten zahlreicher Zimmer eines alten Dienstgebäudes einer Danziger Behörde. Es wurden in mehreren der Zimmer Streptothrixstämme in den Tapeten unterhalb der Fenster nachgewiesen. Sie gehörten sämtlich der Unterart „Streptothrix alba" an und verbreiteten einen intensiven Schimmelgeruch. Einer der Stämme war für Meerschweinchen pathogen (Allgemeininfektion der inneren Organe nach intraperitonealer Infektion).

Der beobachtete Krankheitsfall betraf einen Beamten, der in einem dieser Zimmer tätig gewesen war. Zur Zeit seiner dienstlichen Tätigkeit hatte er noch keinen Auswurf gehabt, konnte das Zimmer also nicht infiziert haben. Der Fall verlief anfangs sehr schwer. Es handelte sich um eine fortschreitende Pleuropneumonie mit hohem Fieber. In Anbetracht der ganz infaust erscheinenden Prognose wurde im Einverständnis mit dem Patienten trotz des bestehenden Fiebers ein Behandlungsversuch mit Streptotrichin (vgl. die vorhergehende Seite) gemacht. Nach vorübergehender Steigerung der Krankheitserscheinungen trat Demarkation ein, gefolgt von Empyem, welches durch Operation entleert wurde. Hierauf erfolgte fortschreitende Genesung.

Berestneff beschreibt 1898 in seiner Arbeit über „Pseudoaktinomykose" drei Fälle eigener Beobachtung, von denen sich zwei auf Lungenerkrankungen, einer auf einen Kieferabszeß bezieht (Beobachtungsort Moskau). In einem letal verlaufenden Falle von Pleuropneumonia suppurativa fanden sich im Eiter weißlich-gelbe Körnchen von etwa Stecknadelkopfgröße. Sie enthielten einen Pilz, der stellenweiße zwar strahlige Anordnung mit Endkolben zeigte, in seinem Wachstum auf künstlichen Nährböden aber wesentlich vom Aktinomyces abwich. Auf Agar trat spärliches Wachstum kleiner milchweißer Kolonien auf. In Bouillon entstanden auf dem Grunde des Röhrchens weißliche bröcklige Körnchen. Der Pilz schien den Luftabschluß zu bevorzugen. Auf Gelatine und Kartoffeln ließ sich kein Wachstum erzielen.

In einem anderen Falle anscheinend typischer menschlicher Lungenaktinomykose mit letalem Verlauf war der mikroskopische Befund bei den wiederum im Eiter vorhandenen weißlichen Körnchen ein dem ersten Falle sehr ähnlicher. Vielfach fanden sich wiederum strahlige Gebilde mit Endkolben. Die Kultur wuchs ebenfalls langsam und spärlich mit weißer Farbe. Doch zeigte sich in diesem Falle auch auf Gelatine und Kartoffel ein zartes, mit bloßem Auge kaum wahrnehmbares Wachstum. Bei Tieren waren durch intraperitoneale Infektion keine Krankheitserscheinungen zu erzielen. Bei subkutaner Infektion entstanden Infiltrate, die sich langsam resorbierten.

Der dritte, von Berestneff zuerst beschriebene Fall betrifft einen auf Aktinomykose verdächtigen subperiostalen Kieferabszeß,

in dessen Eiter sich ebenfalls gelblich-weiße Körnchen von ziemlicher Kleinheit fanden. In denselben waren keine Strahlenfiguren, sondern ein feines Gewirr von geraden und geschlängelten Fäden und Verzweigungen aus kolbig verdickten Enden enthalten. Auf Agar trat spärliches Wachstum kleiner milchweißer Kolonien auf, in Bouillon war das Wachstum ein wenig besser und dem im ersten Falle von Lungenerkrankung beobachteten sehr ähnlich, so daß Berestneff diese beiden Pilze für identisch hält.

Einen analogen Fall von Aktinomyces ähnlichem Kieferabszeß beobachtete 1898 Petruschky. Es fanden sich die gleichen weißlichen, kleinen Körnchen im Eiter, keine Strahlenfiguren, sondern feine, verzweigte Streptothrixpilze, ohne kolbige Endschwellungen, die auf künstlichen Nährböden zwar anfänglich sehr schwer angingen, schließlich aber ganz analog der Streptothrix Gedanensis II ohne Farbstoffbildung mäßig üppig wuchsen. Die Erkrankung, welche trotz operativen Eingreifens sehr hartnäckig verlief und neue Lymphbahnen ergriff, heilte schließlich unter spezifischer Behandlung mit Streptotrichin.

Flexner beobachtete, ebenfalls 1898, einen Fall von Pleuropneumonie, der mikroskopisch als durch einen Streptothrixpilz bedingt erkannt wurde. Kulturen sind jedoch nicht gewonnen worden. Da die pathologischen Erscheinungen: Infiltration, Nekrose und frühzeitige Kavernenbildung in den Lungen in vieler Beziehung an Tuberkulose erinnert, nannte Flexner das Krankheitsbild: Pseudotuberculosis hominis streptotrichica. Die Infektion eines Meerschweinchens mit Material aus der erkrankten Lunge führte zum langsamen Tode des Tieres unter Abmagerung, charakteristische Gewebsveränderungen ließen sich jedoch nicht nachweisen.

Rullmann untersuchte 1897 zunächst allein, im folgenden Jahre in Gemeinschaft mit Perutz in München Auswurfmaterial einer lungenkranken Patienten v. Ziemssens, in welchem sich gelblich-grüne Knöllchen von Linsen- bis Erbsengröße (also relativ sehr groß) vorfanden. Diese Knöllchen enthielten einen Pilz, bei welchem mikroskopisch zwar selten, aber doch zuweilen deutliche Verzweigungen zu entdecken waren. Die Reinkultur gelang am besten auf Löfflerschem Serum, wo gelbe, gewulstete Kolonien gebildet wurden. Bouillon wurde bereits nach 24 Stunden getrübt bei reichlichem Oberflächenwachstum. Diese Kulturen, sowie die auf den anderen gewöhnlichen Nährboden reichlich, aber ohne Färbung wachsenden Kulturen zeigten meist Stäbchen mit seltenen Verzweigungen und stellenweise mit Endschwellungen, die als dem Diphtheriebacillus ähnlich bezeichnet werden. Im hängenden Tropfen war deutlich Eigenbewegung zu beobachten. Von zahlreichen infizierten Tieren gingen etwa $^2/_3$ ein, namentlich Mäuse und Kaninchen, erstere zum Teil rasch unter Allgemeininfektion mit Streptothrix. Die aus den Tieren wieder gewonnenen Kulturen zeigten zum Teil untereinander kulturelle Abweichungen. Aus dem Leberinfarkt eines intraperitoneal infizierten Kaninchens entwickelte sich eine Streptothrixkultur, welche mit der vom Verfasser im Jahre 1895 aus Zwischendeckenfüllungen isolierten Streptothrix odorifera identisch schien, namentlich was den eigentümlichen „Erdgeruch" anlangt. Die erneute Prüfung der Tierpathogenität der alten Streptothrix odorifera ergab jedoch ein negatives Resultat.

Bei der später erneuten Züchtung des Pilzes aus dem Auswurf der Patientin ergaben sich einige Abweichungen in den kulturellen Eigenschaften desselben (!). Zunächst war die gelbe Färbung viel weniger intensiv. Dann war auch die Gestalt der Oberflächenkolonie eine etwas andere. Mikroskopisch waren keine Stäbchen mit Endanschwellungen, sondern etwas plumpere kurze Stäbchen von unterbrochener Färbung zu erblicken.

1902 berichtete Rullmann, daß er im Auswurf der nun seit 5 Jahren beobachteten gleichen Patientin noch Streptothrixpilze nachweisen konnte, die auf Blutserum chromgelbe Kulturen lieferten.

Auch Foulerton fand in einem Falle von Lungenerkrankung mit sekundären Eiterungen Pilze von den Eigenschaften der Streptothrix im Auswurf und im Eiter. Auf Glyzerinagar wuchs der Pilz aërob, bei 37° als schmutzig-weiße, trockene Haut. In alten Kulturen fanden sich runde, sporenartige Gebilde. Für Meerschweinchen war derselbe nicht pathogen.

Krause demonstrierte im April 1899 in der biologischen Abteilung des ärztlichen Vereins in Hamburg Kulturen einer Streptothrixart, die aus einem „Aktinomyceseiter“ gezüchtet worden war. Der Pilz wuchs nur bei Körpertemperatur aërob und anaërob, aber langsam und spärlich. Auf Agar bildeten sich erst nach zwei Tagen tautropfenähnliche Kolonien, auf Kartoffeln trat kein Wachstum ein, Bouillon blieb klar, frei von Oberflächenwachstum, nur am Boden sammelten sich kleine Klümpchen. Mikroskopisch bestanden die Kulturen vorwiegend aus Stäbchenformen, teilweise mit kolbigen Auftreibungen, an Diphtheriebacillen erinnernd, daneben kokkenartige Gebilde, aber nur vereinzelte verzweigte Fäden.

H. Bruns züchtete aus einem Falle von „Aktinomykose der Bauchdecken“, dessen Eiter sich selbst nicht von dem der Aktinomykose unterschied, einen Pilz, welcher mikroskopisch dem anaëroben Aktinomyces Wolff-Israëls glich, in seinen Kulturen aber mehr die Eigenschaften der aëroben Varietät Boströms zeigte. Er bildete nach 3—4 Wochen auf Agar eine gelbe, gerunzelte Haut, in Bouillon gelbe Schüppchen am Boden bei klarer Flüssigkeit und freier Oberfläche. Auf Gelatine war fast gar kein Wachstum zu beobachten (unter 25° C wuchs der Pilz überhaupt nicht). Auf Kartoffeln war das Wachstum langsam und spärlich. Tierpathogenität für Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse weder bei subkutaner noch intraperitonealer, noch auch bei intravenöser Inokulation zu beobachten.

Berestneff gewann ebenfalls aus einem sonst typischen Aktinomykoseeiter von einem Eiterherde in der Gegend des Dickdarms Kulturen, die von denen der gewöhnlichen Aktinomykosekulturen Abweichungen zeigten. Es fehlten die Verzweigung, der strahlige Bau, die Fortsätze, und die Kulturen zeigten große Brüchigkeit. Mikroskopisch jedoch zeigten die Aktinomyceskörnchen die typischen Drusen mit strahliger Anordnung und peripher gerichteten Endschwellungen. Dieser letztere Befund ist eigentlich der einzige, der sich zur Unterscheidung der Aktinomykosen und der übrigen Streptotrichosen verwerten läßt. Man wird daher geneigt sein, die eben geschilderten Befunde von Bruns und Berestneff noch zu der in sich selbst schon vielgestalteten Gruppe der echten Aktinomykosis zu rechnen. Nur weil es sich offenbar um Befunde handelt, die, wenn auch wohlcharakterisiert und unter-

scheidbar, auf der Grenze stehen, empfahl es sich, sie auch hier mit zu erwähnen, gerade um die Grenzscheide, soweit möglich, zu markieren.

NESCHCZADIMENKO züchtete 1907 durch anaërobe Kultivierung einen Streptothrix-Stamm aus einem Fall von Infiltration des rechten Hypochondriums mit Bauchfistel. Tierpathogenität wurde nicht beobachtet.

Ebenfalls auf der Grenze zur Aktinomykose zu stehen, aber nicht ihr zuzugehören, scheinen folgende Fälle.

SCHÜRMAYER untersuchte einen Eiterungsprozeß am Fuß, der klinisch als Tuberkulose des Sprung- und Fersenbeins gedeutet wurde. Bei der Operation wurden „multiple Sarkome" gefunden und dieser Befund durch histologische Untersuchung „bestätigt". In Bouillonaufschwemmungen, angelegt mit steril aufgefangenem Eiter und Gewebsstücken, war nach etwa 5 Wochen ein eigentümliches Bodensediment zu sehen, während die Flüssigkeit darüber klar blieb. Die mikroskopische Untersuchung lieferte eigentümliche Pilze, die „teilweise an verzweigte Tuberkelbacillen erinnerten".

Auf Gelatineplatten erfolgte Wachstum nach 5 Tagen. Die Oberflächenkolonien waren „perlmutterglänzende, irisierende, weißlichgraue Plaques und runde einzelne Kolonien. Letztere hatten nach etwa einer Woche 2—3 mm Durchmesser; um sich herum eine ganz seichte Verflüssigungszone. In letztere ragte ein feiner Haarbesatz hinein." Die Farbe der Kolonien wurde später gelblich bis bräunlich.

Auf Glyzerinagar entwickelten sich Kolonien von Rosettenform, knorpeligem Aussehen und weißer oder gelblicher Farbe. Der Rand war fein gelappt. Die Tiefenkolonien auf Agarplatten waren rund mit gezacktem Rand und erreichten Hirsekorngröße. Glyzerinbouillon trübte sich innerhalb 24 Stunden bei 37°. Es bildete sich ein dünner Belag und reichlicher Bodensatz. Alte Kulturen gewannen mitunter eine tief rotbraune Färbung. An älteren Kolonien traten „kokkenförmige Gebilde" auf. Auch „Kolbenformen" beobachtete Verfasser an den Fadenenden.

Bei Mäusen, welchen „2—4 Teilstriche einer 5-g-Spritze" voll opaleszierender Glyzerinbouillonkultur in die Pleura gespritzt wurden, entwickelte sich hämorrhagische Pleuritis und allgemeine Pseudotuberkulose unter starker Abmagerung der Tiere. Ein scheinbar gesundes Tier, welches in den Stall zurückgesetzt wurde, infizierte über ein Dutzend ältere Zuchttiere. Auch im Meerschweinchenstall erzeugte eine dorthin entkommene Maus nach Angabe des Verfassers eine Epidemie, die sehr an Pseudotuberkulose erinnerte. Verfasser selbst infizierte sich unabsichtlich durch einen Deckglasschnitt, wobei eine blasenförmige, langwierige Erkrankung am Finger entstand.

Verfasser nennt seinen Pilz „Oospora proteus" (bzw. „nach älterem Standpunkt Streptothrix proteus").

v. RITTER berichtete 1900 über einen Fall ulzeröser Pleuritis mit metastatischen Gehirnabszessen. Im Eiter fand er Pilze mit den Charakteren der Streptothrix. Kulturversuche sind nicht gelungen.

SILBERSCHMIDT beschreibt 1901 in seinen Untersuchungen „über Aktinomykose" einen Fall von Lungenabszeß und (anscheinend metastatisch aufgetretenen) subkutanen Abszessen mit letalem Ausgang,

der in seinem ganzen Bilde außerordentlich an den von Scheele & Petruschky beschriebenen erinnert. In dem grauen, schleimigen Eiter fanden sich keine Aktinomyceskörner, keine Strahlenkranzbildungen. Die Kulturen ergaben feine Fadenpilze mit nur spärlichen Verzweigungen und zahlreichen Stäbchenformen. Sie wichen also von den Danziger Kulturen nicht unerheblich ab. Immerhin muß es sich um eine Streptothrix- oder um eine Cladothrixart gehandelt haben; um welche von beiden, ist aus der Beschreibung nicht ganz sicher zu ersehen, da die Art der Verzweigung nicht näher angegeben ist. Die Kulturen bewirkten im Tierversuch subkutane Eiterung.

Löhlein bekam 1907 einen Fall schwerer Allgemeininfektion mit Streptotrichose zur Sektion, welcher von den Atmungswegen ausgegangen war und auf dem Blutwege in sämtlichen inneren Organen schwere Infektionsherde erzeugt hatte. Die primären Ansiedelungen sieht L. in peribronchitischen Herden der Lunge, welche anatomisch den Ansiedelungen der Tuberkulose sehr ähnlich waren, aber durchweg als Reinansiedelungen einer Streptothrixart sich erwiesen, deren kulturelle Eigenschaften denen der vom Ref. gemeinsam mit Scheele beschriebenen „Streptothrix Gedaniensis“ am nächsten standen. Namentlich war auch der charakteristische Schimmelgeruch vorhanden und eine nur sehr geringe Tierpathogenität.

Kurt Meyer beschreibt 1911 eine neue streng anaërobe Streptothrixart, welche er in einem ihm zur Untersuchung übergebenen stinkenden Empyemeiter mikroskopisch und kulturell nachweisen konnte. Der Mikroorganismus ist, wie beigegebene Photogramme zeigen, eine echte Streptothrixart. Aktinomycesdrusen kamen nicht zur Beobachtung. Das Wachstum erfolgte nur auf Nährböden, die gleichzeitig Traubenzucker und Ascitesserum enthielten, und nur unter strengem Luftabschluß.

Von der Erkrankungsform berichtet Verf., daß neben dem Empyem auch ein Lungenabszeß bei der Operation gefunden wurde. Der Auswurf hatte vorher keine Streptothrixfäden enthalten.

Schabad beobachtete 1903 einen Fall von Streptotrichose, welcher von den Bronchien ausgehend die Lunge ergriff, nach der Pleura durchbrach, die Brustwand durchsetzte und schließlich einen Abszeß unter dem Musculus pectoralis erzeugte. Der Erreger schien identisch mit Streptothrix Eppinger.

Langer berichtete 1904 über Streptothrixinfektion eines Oesophagusdivertikels, die sich durch Erbrechen von Eitermassen, die Streptothrixpilze enthielten, offenbarte. Es handelte sich um einen 13-jährigen Knaben, bei welchem die Erkrankung auf das Verschlucken einer Kornähre zurückgeführt wurde.

Conti & Boni beobachteten 1905 einen Fall von Streptotrichose mit multiplen Abszessen, in denen Streptothrixfäden mikroskopisch nachweisbar waren. Kulturversuche und Tierversuche ergaben ein negatives Resultat.

VII. Lungenstreptotrichose in Japan.

Aoyama & Miyamoto gaben im Jahre 1900 eine ausführliche Beschreibung eines von ihnen bereits im Oktober 1897 beobachteten und sorgfältig untersuchten Falles tödlich verlaufener Streptotrichose der Lunge. Drei Tage vor dem Tode konnten im Auswurf ver-

zweigte Fäden nachgewiesen werden. Die Obduktion ergab doppelseitige Pleuritis exsudativa, disseminierte kleine graue Hepatisationen in beiden Lungen und einen etwa hühnereigroßen Abszeß mit zerfetzten Wandungen in der rechten Lunge. Der Eiter enthielt Fäden mit echter Verzweigung, welche der Beschreibung Buchholtzs, nicht der Eppingers entsprachen, also als Streptotricheen anzusprechen sind. Andere Infektionserreger waren nicht nachweisbar. In Gewebsschnitten der grauen Hepatisationen fanden sich ebenfalls verzweigte Pilzfäden innerhalb von Rundzelleninfiltrationen. In anderen Organen waren sie nicht zu finden. Die Kultur gelang aus dem Lungeneiter mit Glyzerinagarplatten. Auf der Glyzerinagarfläche bildete der Pilz eine feuchte, teilweise weiß umsäumte runzelige Haut, die mit der Zeit gelb wurde. Auf Blutserum wurden gelbliche flache Kolonien gebildet. Auf Gelatine ist das Wachstum schlecht. Auf der Oberfläche von Bouillon bilden sich halbkugelige weiße Schüppchen, die sich aneinanderfügen; am Boden lagern sich flockige Niederschläge, die aus verfilzten Pilzfäden bestehen, während die Flüssigkeit selbst klar bleibt. Die Farbe der Bouillon wird in älteren Kulturen allmählich bräunlich, während die der Oberflächenkolonien stets perlmutterartig weiß bleibt. Auch auf aseptischem Wasser wuchsen die Pilze als feine weiße Membran. Auf 5-proz. Traubenzuckerlösung war das Wachstum nicht üppiger als auf reinem Wasser. Auf Kartoffeln bilden sich anfangs kreideweiße Körner, die miteinander konfluieren. Nach mehreren Tagen tritt bräunlichgelbe Färbung auf. Auf steriler Milch bilden die Pilze eine gelbliche Fläche. Die Milch gerinnt nicht. Auch auf verschiedenen pflanzlichen Nährböden waren die Pilze züchtbar. Anaërobe Kulturen gelangen nicht.

Durch Injektion von Lungeneiter und von Kulturmassen des Pilzes in die Bauch- und Brusthöhle konnten hämorrhagische Entzündungen mit mäßiger Knötchenbildung bei Meerschweinchen erzeugt werden. Bei intravenöser Injektion bildeten sich zahlreiche Knötchen in der Muskulatur, aber ohne Gewebsreaktion. Die Versuche mit Kaninchen, Mäusen und Hühnern fielen negativ aus. Die Verfasser bezeichnen ihre Streptothrixart als der Eppingerschen Cladothrix nahestehend, von denen Rullmanns und Petruschkys abweichend. Die beigegebenen Photogramme der Kulturen legen aber eher die enge Verwandtschaft mit den letzteren nahe. Um eine Cladothrix handelt es sich keinesfalls. Eine Nachschrift zu der eben wiedergegebenen Arbeit enthält noch eine kurze Mitteilung Aoyamas über einen neuen, noch nicht genauer veröffentlichten Fall von „Mischinfektion zwischen Tuberkulose und Streptotrichose“. Der Nachweis der Streptothrix gelang mikroskopisch und durch Uebertragung auf Meerschweinchen. Die Annahme einer daneben bestehenden echten „Tuberkulose“, ist jedoch nur auf den bei der Obduktion gewonnenen Befund einer „chronisch schwieligen tuberkulösen Pleuritis“ gegründet, deren Richtigkeit bei fehlendem Nachweis von Tuberkelbacillen Zweifeln begegnen muß. Es dürfte wahrscheinlicher sein, daß auch die Pleuritis eine Lokalisation der Streptotrichose bildete.

VIII. Lungenstreptotrichose in Nordamerika.

Norris & Larkin beobachteten 1900 zwei Fälle von Bronchopneumonie. Im Bronchialeiter waren Körnchen enthalten, in denen neben Streptokokken verzweigte Pilze nachweisbar waren. Die

gleichen Pilze fanden sich im Lungengewebe. Die Kultur machte den Autoren große Schwierigkeiten. Vom ersten Fall gelang dieselbe gar nicht, von dem zweiten erst durch Ausstrich des Materials auf steril angefertigten Schnitten von Kaninchennieren. Die auf diesen gewachsenen Kolonien konnten dann auch auf Bouillon und Agar weitergezüchtet werden. Die Kulturen hafteten fest an der Oberfläche und hatten ein weißliches Aussehen. Pathogenität war für Kaninchen nachweisbar. Bei subkutaner Injektion entstanden Abszesse, bei trachealer Empyem und Lungenabszeß.

IX. Lungenstreptotrichose in Südafrika.

Auch der südafrikanische Krieg gab im Jahre 1900 den beiden britischen Militärärzten Birt & Leishman Gelegenheit zur Beobachtung einer tödlich verlaufenden Streptotrichose der Lunge.

Der Fall betraf einen 26-jährigen Dragoner, der zur belagerten Garnison von Ladysmith gehörte. Derselbe erkrankte dort im Januar 1900 am „Fieber kompliziert mit Dysenterie" (vgl. den folgenden Abschnitt). Von dieser Erkrankung erholte er sich nicht vollständig wieder, vielmehr war er im Mai 1900 bei seiner Ankunft in Netley schwer krank, blaß, abgemagert und hektisch fiebernd. In der rechten Pleurahöhle stellten die Autoren Flüssigkeit fest, ferner erhebliche Lebervergrößerung. Außerdem bestand Husten und schleimig-eitriger, rötlicher Auswurf. In diesem Auswurf wurden mikroskopisch säurefeste, Tuberkelbacillen ähnliche Stäbchen gefunden, daneben längere Fäden, die zunächst als „aktinomycesähnliche Form des Tuberkelbacillus" gedeutet wurden. Die Punktion der rechten Pleurahöhle ergab einen geruchlosen, schokoladefarbigen Eiter von schleimiger Konsistenz. Durch Kulturaussaaten wurde eine annähernde Reinkultur des fraglichen Mikroben gewonnen. Der Kranke starb trotz vorgenommenen Inzisionen unter zunehmendem Fieber und Durchfall und neu auftretender Pericarditis 11 Tage nach seiner Aufnahme ins Lazarett.

Die Obduktion ergab ein großes Empyem der rechten Seite mit dicken Schwarten. Der Eiter hatte nicht die für die Aktinomykose charakteristische Beschaffenheit. Die rechte Lunge war mit dem Zwerchfell verwachsen, aber frei von Knoten und Kavernen. Die linke Lunge dagegen war durch und durch mit „cirrhotischen Knoten" durchsetzt, die keine Spur Verkäsung zeigten und sich von Tuberkeln deutlich unterschieden. Die Leber war stark vergrößert. Der Pericardialraum enthielt 625 ccm trübe Flüssigkeit. Im Colon fanden sich in der Gegend der Flexura sigmoides verdickte Stellen und flache Geschwüre.

Mikroskopisch fanden sich die Pilze im Eiter als Netzwerk langer, feiner Fäden mit Verzweigungen im rechten Winkel. Im Abstrich der Lungenherde waren Fäden und kürzere Fragmente wie im Auswurf zu finden. Aus der Pericardialflüssigkeit gelang ohne weiteres die Reinkultur, während der Eiter nebenbei pyogene Kokken enthielt.

Die Kultur auf Agarflächen lieferte nach 36—48 Stunden einen schneeweißen pulverigen Ueberzug. Später entstanden an einigen Stellen dicksten Wachstums einzelne schwachrote Stellen. Auf Gelatineplatten entstanden innerhalb 8—10 Tagen halbkugelige, schneeweiße Kolonien, die im durchfallenden Lichte gelbbraun er-

schienen. Auf der Oberfläche von Bouillon schwimmt der Pilz in Gestalt weißer Flocken, die niemals zu einer faltigen Haut verschmelzen. Die Flüssigkeit bleibt klar und geruchlos, ihre alkalische Reaktion unverändert. Keine Indolbildung. Auf Kartoffeln gutes Wachstum als weiße trockene Haut. Auf festem Blutserum erfolgte kein Wachstum. Strenge Aërobiose; Temperaturoptimum 37°. In alten Kulturen traten runde Sporenkörper auf. Färbbarkeit nach Gram. Alle Formen waren unbeweglich.

Intraperitoneale Infektion von Meerschweinchen tötete dieselben innerhalb 5—6 Wochen, wobei große käsige Eitermassen sich bildeten. Bei subkutaner Infektion entstanden Abszesse, die nach außen durchbrachen und dann heilten.

X. Streptotricheen (?) bei Dysenterie.

Die folgenden beiden Beobachtungen stehen vereinzelt in der Literatur, dürften aber zu weiteren Untersuchungen anregen.

Pottien fand bei der bakteriologischen Untersuchung eines Ruhrfalles in einer Strafanstalt im Darminhalt mikroskopisch neben Kokken und Bacillen einen verzweigten Pilz. Die Kulturversuche ergaben neben einem als Bact. coli angesprochenen Bacillus eine Pilzart, die Verf. unter die Streptotricheen rechnet, die aber in ihrem Verhalten von allen bekannten Arten wiederum nicht unerheblich abweicht. Besonders auffällig ist die Angabe des Autors, daß der Pilz sich nach Gram entfärbt und daß er „eine ziemlich mächtige, den Bacillendurchmesser um ein Mehrfaches übertreffende Kapsel trägt, die ohne weiteres durch eine intensivere Färbung sichtbar zu machen ist“. Dieses Verhalten weicht von dem aller sonstigen Streptothrixarten so wesentlich ab, daß man Zweifel in die Zugehörigkeit setzen muß. Der Pilz war überdies beweglich und die Geißelfärbung ließ 1—2 polare Geißeln erkennen. Das Wachstum auf künstlichen Kulturen war rasch und üppig. Während auf festen Nährböden Fäden zu fehlen pflegten, entwickelten sie sich besonders charakteristisch auf der Oberfläche von Gelatinekulturen mit angeblich echter Verzweigung. Tierpathogenität war insofern nachweisbar, als intraperitoneale Injektion größerer Kulturmengen ($^1/_4$ Agarkultur oder 1—2 ccm Bouillonkultur) Meerschweinchen rasch unter dem Bilde der Pseudotuberkulose töteten. Auch bei stomachaler Infektion nach Koch (Sodalösung zur Neutralisation des Magensaftes) gingen die Tiere rasch ein. Bei bloßer Fütterung starben zwar die Tiere, aber aus dem Innern konnte der Pilz nicht wieder gezüchtet werden.

Dematteïs (zit. nach Baumgartens Jahresbericht) fand in mehreren Fällen chronischer Enteritis mit progressiver perniziöser Anämie mikroskopisch im Stuhl höchst feine, untereinander wie Haarlocken verflochtene Bakterienmassen, die er wegen ihrer morphologischen Eigenschaften und ihres Verhaltens gegen Jod als Leptothrix anspricht. Nach Ferd. Cohn ist jedoch Leptothrix „immer steif, unverzweigt, wenig gebogen, niemals gelockt“. Es kann sich also wahrscheinlicher um Streptothrixfäden gehandelt haben. Kultur ist anscheinend nicht gelungen. Die Schlußsätze des Verf., welcher den gefundenen Pilz als Ursache der beobachteten schweren Krankheitsform ansieht, würden auch eher auf Streptothrix als auf Leptothrix passen.

XI. „Leptothrixmykosen".

Die Leptothrix buccalis ist ein lange bekannter Saprophyt der Mundhöhle. Daß der gleiche Pilz zuweilen auch pathogene Eigenschaften gewinnen kann, ist von einer nicht unerheblichen Anzahl von Autoren behauptet worden. Das zunächst beschriebene Krankheitsbild ist die bereits von B. Fränkel 1882 als „gutartige Mykose des Pharynx" bezeichnete follikuläre Erkrankung der Tonsillen und eventuell auch des Zungengrundes. B. Fränkel schildert das Bild folgendermaßen: „Man findet, ohne daß irgendwelche subjektive Beschwerden dadurch veranlaßt würden, über den Drüsen des Zungengrundes und über den Follikeln der Tonsillen erhabene weiße Flecken, welche von vornherein den Eindruck von, allerdings sehr feinfaserigen, Schimmelkulturen machen. Sie bestehen, mikroskopisch untersucht, aus Epithelien und Pilzformen; letztere gehören nach meinen zahlreichen Untersuchungen, die von geübten Mykologen bestätigt wurden, der Leptothrixform an. Neben den Fäden finden sich Kugeln, welche bei Flüssigkeitszusatz in lebhafteste Molekularbewegung geraten." E. Fränkel, der einen ähnlichen Fall beschreibt, hält die in demselben vorhandenen Pilze nicht für Leptothrix, sondern für einen besonderen Bacillus, den genannte Autoren „Bacillus fasciculatus" nennen. Nach B. Fränkels Beschreibung liegt die Deutung der Mikroben als Fadenpilze näher; ob es sich aber wirklich um die gewöhnliche „Leptothrix buccalis" oder um besondere pathogene Leptotricheen, Streptotricheen oder Cladotricheen handelt, würde nur durch gelungene Züchtung und Vergleichung der in Betracht kommenden Arten sicher festzustellen sein. Dies ist aber eine Aufgabe, welche auch allen folgenden Autoren bis jetzt nicht einwandfrei gelungen ist. Wenn auch Vignal 1886 Angaben über gelungene Reinkultur der Leptothrix buccalis machte, so ist diese doch anderen Autoren nie wieder gelungen. Auch die weiteren Beobachtungen über Pharynxmykosen sind meist nur makro- und mikroskopisch gemacht worden, während die Züchtung der Krankheitserreger nur einem Autor, Arustamoff, bisher geglückt zu sein scheint.

Chiari beschrieb 1887 unter dem Namen „Pharyngomycosis leptothricca" eine Pilzerkrankung des Rachens, bei welcher sowohl die leicht hypertrophischen Tonsillen, als die Rachenschleimhaut mit klümpchenförmigen Pilzvegetationen besetzt waren, die Verf. als Leptothrix buccalis auffaßt. Als charakteristisch wird Blaufärbung durch Lugolsche Lösung angegeben. Bei gewöhnlicher chronischer Angina fand Chiari keine derartige Pilzvegetationen.

Jacobson gab 1888 an, Kulturen des Erregers der von Fränkel beschriebenen Pharyngomycosis benigna durch Impfstiche auf Kartoffeln erhalten zu haben. Die Versuche sind jedoch ohne die erforderlichen Kautelen angestellt und von anderer Seite nicht bestätigt worden.

Michelson beobachtete 1889 drei Fälle akuter Pharyngomykosen mit Schlingbeschwerden, die er ebenfalls auf Leptothrixansiedelungen zurückführt. Und zwar hält Michelson es für wahrscheinlich, daß eine sekundäre Ansiedelung von Leptothrixrasen an Schleimhautstellen statthatte, die ihrer epithelialen Decke beraubt waren.

Arustamoff gelang die anscheinend einwandfreie Reinkultur einer Leptothrixart aus dem Harn eines Tabetikers. Der Pilz wuchs bei 30—37° C schwach auf neutralem, besser auf saurem Agar, und bestand aus 0,5—0,6 μ dicken, 8—50 μ langen Fäden ohne Teilerscheinungen. Alte Kulturen zerfielen in glänzende Körnchen, die Verf. für Sporen halten möchte, indessen ließ sich eine drei Monate alte Kultur, welche derartige Körnchen reichlich enthielt, nicht mehr fortpflanzen, was gegen den Sporencharakter spricht. In Bouillon, Harn und auf Kartoffeln gedieh der Pilz nur kümmerlich. In Stichkulturen fand die Entwickelung nur im Stich, nicht an der Oberfläche statt.

Aus dem Tonsillenbelag zweier Fälle von Pharyngomycosis erhielt Verf. durch Kultur eine Leptothrixart, welche von der zuerst beschriebenen abwich. Sie wuchs vorzugsweise auf der Oberfläche der Nährböden, auch bei Zimmertemperatur auf Gelatine, welche langsam verflüssigt wurde. Beide Arten waren unbeweglich. Tierversuche sind nicht angestellt. Auch hat Arustamoff anscheinend nicht versucht, eine Reinkultur der gewöhnlichen Leptothrix buccalis von gesunden Menschen zu gewinnen, um dieselbe mit den beiden von ihm gewonnenen Reinkulturen vergleichen zu können.

Nur der Kuriosität halber erwähne ich auch den noch 1892 (!) von Vicentini (referiert nach Baumgartens Jahresbericht 1891) unternommenen phantasiereichen Versuch, alle Mikroben der Mundhöhle und des Auswurfes (!) einschließlich des Tuberkelbacillus (!!) auf „Entwickelungsphasen der Leptothrix buccalis“ zurückzuführen, wobei geschlechtliche Befruchtungsvorgänge eine Rolle spielen sollen.

Stooss fand 1895 unter 63 untersuchten Anginafällen 5 Fälle, in denen Leptothrixpilze vorwiegend nachweisbar waren. Er legt den Pilzen nicht die Bedeutung spontaner Infektionserreger bei, glaubt aber, daß durch größere Ansammlungen derselben pathologische Wirkungen hervorgebracht werden können.

Epstein beobachtete 5 Fälle von Pharynxmykosen bei Kindern im Alter von 5—10 Jahren, die sich durch ihren langwierigen Verlauf (über Monate) auszeichneten. Es handelte sich um die gleichen linsenförmigen weißlichen Beläge der Tonsillen, wie bei Erwachsenen. Dieselben bestanden mikroskopisch aus dichten Büscheln unverzweigter und ungegliederter, feiner Pilzfäden. Die Züchtung gelang dem Verf. ebensowenig, wie den meisten anderen Autoren, außer Arustamoff.

Gegenüber diesen häufig beobachteten Pharynxmykosen, bei denen dahingestellt bleiben muß, ob der Erreger wirklich die virulent gewordene Leptothrix buccalis oder eine besondere pathogene Varietät ist, stehen zwei vereinzelte Beobachtungen über angebliche Leptotrichosen bei Colpitis einerseits, bei einer Kieferphlegmone andererseits.

von Herff fand unter 26 Fällen von Scheidenmykosen, deren vorwiegende Zahl (16) durch Soorpilze bedingt war, einmal auch einen Pilz, den er als „Leptothrix vaginalis“ bezeichnet. Eine Kultur ist nicht gewonnen worden.

von Arx beobachtete 4 Fälle von brettharter Phlegmone am Kiefer, welche stets von kariösen Zähnen ausging, keine Fluktuation

zeigte und nur geringe Schmerzen verursachte. Es entwickelte sich eine nekrotisierende Periostitis mandibulae mit Bildung spärlichen grauen Eiters von eigentümlichem, fauligem Geruch. Nach Durchbruch des Periosts schritt der Prozeß auf das Bindegewebe des Halses fort, woselbst ebenfalls jauchige Gewebsnekrose entstand. Obwohl mikroskopisch stets Mischinfektion nachweisbar war, meint Verf. doch vorwiegend Leptothrix buccalis gefunden zu haben. Da Kulturen nicht gelungen sind, muß dahingestellt bleiben, ob die Deutung des Verf. die richtige ist. Der klinisch-anatomische Charakter der Krankheit könnte ebenso gut auf eine mit Anaërobenvegetation (von der Zahnkaries her) komplizierte Streptotrichose deuten.

C. Die Frage der Identität oder Verwandtschaft der bisher gezüchteten Stämme.

Die Vergleichung der zahlreichen Kulturen, soweit sie konserviert worden sind, ist eine noch zu leistende Arbeit von nicht geringem Umfange. Hier kann ich nur eine vergleichende Uebersicht über die wesentlichen Eigenschaften einer Anzahl von den Autoren genauer beschriebenen Kulturen und deren Tierpathogenität geben, wobei die aërobe und die vorwiegend anaërobe Kultur des Aktinomyces, sowie die von Bruns beschriebene Varietät zum Vergleich mit einbezogen sind.

(Siehe vergleichende Uebersicht S. 292—297.)

Vergleichende Uebersicht einiger wohlcharakterisierter pathogener Trichomyceten.

		1. Actinomyces hominis (aërob nach Boström).	2. Actinomyces hominis (vorwiegend anaërob nach Wolff-Israel).	3. Actinomyces hominis (Varietät nach H. Bruns).
Mikroskopisches Aussehen		Lange, verzweigte, teilweise wellige Fäden, die sich später teilen, schließlich in Sporen zerfallen, welche wieder zu Fäden auswachsen. Strahlenkranzformen mit Endkolben werden nur im lebenden Körper gebildet.	Kurze und längere Stäbchen mit Endschwellungen, kurze, teils gerade, teils wellig gebogene, verzweigte Fäden. Daneben kokkenartige Elemente (Sporen) in älteren Kulturen.	Drusen mit Endkolben. Lange Fäden mit echten Verzweigungen, in älteren Kulturen in Stäbchen und würfelförmige Fragmente zerfallend.
Biologie		Wachstum am besten bei Bruttemperatur, jedoch auch bei Zimmertemperatur, aber langsam.	Anaërob (nach Buchner) auf Agar gezüchtet erscheinen am 3.—5. Tage tautropfenartige Pünktchen, die stets isoliert bleiben und höchstens Stecknadelkopfgröße erreichen. Zuweilen Rosettenform. Aërob noch kümmerlicher.	Aërob und anaërob sehr langsam wachsend.
Kultur in	Gelatine	Langsame, aber charakteristische Entwickelung. Keine Verflüssigung (?).	Kein Wachstum bei Zimmertemperatur.	Wachstum langsam, kaum wahrnehmbar; keine Verflüssigung.
	Agar	Sammetartige, fest am Nährboden haftende gebuckelte Kolonien von gelblicher bis rötlicher Farbe mit seitlichen feinen Ausläufern versehen.	Anfangs feuchte, tautropfenartige glatte Kolonien, später runzelig, schuppig, gelblich.	Nach 3—4 Wochen gelbe runzelige Oberfläche.
	Bouillon	Auf der Oberfläche schwimmend, trockene Kolonien von ähnlichem Aussehen wie auf Agar; in der Tiefe gefranste Kugeln; Nährboden nicht getrübt.	Auf der Oberfläche schwimmend und am Boden kleine weißliche Pünktchen und Schüppchen bei klarer Flüssigkeit.	Kein Oberflächenwachstum, Flüssigkeit klar, am Boden gelbliche Schüppchen.
	Kartoffel	Gutes Flächenwachstum mit sammetartiger Oberfläche von gelblicher bis rötlicher Farbe.	Nicht angegeben.	Spärliches Wachstum.
	Eiern	—	Verzweigte Fadennetze von feinem Kaliber; später Sporenbildung. Teilweise Keulenformen am Ende der Fäden.	—
	Milch	Wenig charakteristisch; keine Gerinnung.	Nicht angegeben.	Nicht geprüft.
Tierpathogenität		Erzeugung granulöser Tumoren.	Erzeugt bei Kaninchen und Meerschweinchen granulöse Tumoren bei Infektion mit reichlichem Pilzmaterial.	Ganz negativ.

	4. Streptothrix Madurae. VINCENT.	5. Streptothrix aus Lungenabszeß. SABRAZÈS-RIVIÈRE (Bordeaux).	6. Streptothrix aus Eiter. KRAUSE (Hamburg).
Mikroskopisches Aussehen	Lange, wellige Fäden. Reichliche Verzweigungen. Endständige Anschwellungen. Später ungleiche Gliederung; keine Sporenbildung (?). Färbung oft unregelmäßig, gepünktelt.	Gewellte zarte Fäden mit echten Verzweigungen. Fäden nicht septiert, am Ende Sporen von 1 μ × 1,5 μ oval.	Vorwiegend Stäbchen, teilweise mit kolbigen Endschwellungen, an Diphtheriebacillen erinnernd, daneben kokkenartige Gebilde, nur vereinzelt Fäden mit Verzweigungen.
Biologie	Wächst langsam, sehr spärlich in aërober Kultur. Kolonien anfangs weiß, später rosa bis braun.	Wächst ziemlich rasch, am besten bei 37° C, aërob.	Wächst sehr langsam und schlecht; nur bei Körpertemperatur; aërob und anaërob.
Kultur in Gelatine	Sehr langsame Verflüssigung. Im Stich Verdunstungstrichter.	Verflüssigung.	Kein Wachstum.
Kultur in Agar	Kleine runde, später runzelige Kolonien mit Vertiefungen. Im Stich kein Wachstum.	Warzenförmige Kolonien mit gelber Unter- und weißbestäubter Oberfläche.	Kleine, isolierte, nach 2 Tagen als Tautropfen erscheinende Kolonien; später Rosettenform und gelbliche Farbe. Fest am Nährboden haftend.
Kultur in Bouillon	Kolonien klein, kugelig und flockig, isoliert oder verfilzt.	Oberflächenwachstum.	Am Boden kleine Klümpchen, kein Oberflächenwachstum. Flüssigkeit bleibt klar.
Kultur in Kartoffel	Kein sichtbares Wachstum.	—	Kein Wachstum.
Kultur in Eiern	—	—	—
Kultur in Milch	Koagulation. Kasein wird wieder gelöst.	Als fleischfarbiger, weißbestäubter Rasen auf der Oberfläche.	Spärliches Wachstum.
Tierpathogenität	—	Nur mit Milchsäure zusammen.	Nicht geprüft.

		7. Streptothrix aus Sputum. RULLMANN (München).	8. Streptothrix Gedanensis I. aus Lungenabszeß. SCHEELE-PETRUSCHKY (Danzig).	9. Streptothrix candida (Gedanensis II) aus Sputum. PETRUSCHKY (Danzig).
Mikroskopisches Aussehen		Diphtherieähnliche Bacillen, selten Fäden mit Verzweigungen, keine Kokkenformen. Eigenbewegung.	Lange, deutlich verzweigte dünne Fäden; im Gewebe stark gelockt, in den Kulturen meist sanft gebogen. In älteren Kulturen teilweise Quellung der Fäden, Zerfall in Stäbchenfragmente, Bildung von Konidienketten (Sporen).	Lange, deutlich verzweigte dünne Fäden, in den Kulturen meist sanft gebogen. In älteren Kulturen teilweise Quellung der Fäden. Zerfall in Stäbchenfragmente und Bildung von Konidienketten (Sporen). (Abb. Atlas Taf. V.)
Biologie		Wächst aërob und anaërob ziemlich reichlich.	Wächst langsam und spärlich, am besten bei Bruttemperatur. Unbeweglich.	Wächst rasch und üppig bei Brut- und Zimmertemperatur. Unbeweglich.
Kultur in	Gelatine	Gutes Wachstum, keine Angabe ob Verflüssigung.	Kreideweiße, sammetartig trockene, sternchenförmige bis halbkugelige Kolonien. Langsame Erweichung der Gelatine.	Kreideweißer, zusammenhängender, trockener Belag. Verflüssigung.
	Agar	Rasches Wachstum in Rosettenform.	Rein weiße, sternchenförmige, trockene Kolonien, die fest am Nährboden haften. Starker Schimmelgeruch. (Vgl. Abb. Taf. BABES Nr. 1, 2.)	Kreidiger Belag, sammetartig trocken, uneben. An Glyzerinagar feuchte, faltige Haut. Mäßiger Schimmelgeruch.
	Bouillon	Reichliches Flächenwachstum und Trübung der Bouillon.	Auf der Oberfläche kleine weiße Schüppchen mit trockener sammetartiger Oberfläche. Bodensatz: gefranste, durchscheinende Kugeln.	Wie 8, nur rascher und reichlicher wachsend.
	Kartoffel	Reichliches Wachstum ohne Farbe.	Geringe Vergrößerung des ausgesäten Materials.	Weißer, sammetartiger Belag, keine Färbung der Kartoffel.
	Eiern	—	—	—
	Milch	Reichliches Wachstum ohne Farbe.	Zusammenhängende Vegetation im gelblichen Rahm, keine Verfärbung, keine Gerinnung.	Wie 8, nur rascher und üppiger.
Tierpathogenität		Nicht deutlich.	Subkutane Abszesse bei Kaninchen.	—

		10. Streptothrix Lathridii aus Käferchen. PETRUSCHKY (Danzig).	11. Streptothrix japonica (aus Lungenabszeß). AOYAMA-MIYAMOTO (Tokio).	12. Streptothrix aus Enteritisstuhl. POTTIEN.
Mikroskopisches Aussehen		Lange, deutlich verzweigte, dünne Fäden. In älteren Kulturen teilweise Quellung der Fäden, Zerfall in Stäbchenfragmente und Bildung von Konidienketten (Sporen).	Fein verzweigte Pilzfäden, teilweise „spiralig" gewunden. Die Verzweigungen sind echt, aber „nicht dichotomisch". Färbung nach GRAM, aber lückenhaft. In älteren Kulturen Zerfall in Stäbchen und Sporenketten.	Lange, fadenartige, meist leicht gekrümmte, feine Stäbchen, ungleichmäßig in der Dicke, am Ende oft mit keulenförmigen Anschwellungen. 1—2 polare Geißeln. Daneben Fäden mit echter Verzweigung und kugelige Gebilde (Sporen).
Biologie		Wächst rasch und üppig, besser bei Zimmer- als bei Bruttemperatur. Unbeweglich.	Wachstum aërob, am besten bei Bruttemperatur. Unbeweglich.	Wachstum zwischen 24° und Bruttemperatur üppig und rasch. Im hängenden Tropfen lebhaft beweglich. Schleimige Kapsel. Entfärbung nach GRAM.
Kultur in	Gelatine	Wie 9; geringer Schimmelgeruch.	Wachstum sehr kümmerlich.	Bei 20° langsam (3 Tage), weißer unregelmäßiger Rand. Niemals Verflüssigung. Einzelne Kolonien mit haarzopfähnlichen Fortsätzen. Der Stich wird allmählich bräunlich. Haut haftet fest an der Kultur.
	Agar	Wie 9.	Auf Glyzerinagar runzelige Haut von anfangs perlgrauer, später gelber Farbe.	Auf Glyzerin- u. Traubenzuckeragar üppig. Wachstum, doch gewöhnlich ohne Fadenbildung. Ohne Vergärung.
	Bouillon	Wie 9.	Auf der Oberfläche halbkugelige, weiße Schüppchen, am Boden verfilzte flockige Niederschläge. Flüssigkeit klar. Farbe derselben in älteren Kulturen bräunlich.	Mächtiges, schleimiges Häutchen nach 24 Stunden. Darunter gleichmäßige Trübung.
	Kartoffel	Wie 9.	Anfangs kreideweiße Körner, die später zusammenfließen. Die Farbe wird nach und nach braungelb.	Nach 20 Stunden bereits eine hellbraune Haut, die allmählich noch dunkler wird.
	Milch	Wie 9.	Wachstum als gelbliche Haut. Die Milch gerinnt nicht. Auf sterilem Wasser deutliches Oberflächenwachstum.	In Milch reichliches Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.
Tierpathogenität		—	Injektion von Kulturmassen ruft bei Meerschweinchen hämorrhagische Entzündungen mit Knötchenbildung hervor.	Bei Meerschweinchen Pseudotuberkulose und Darmentzündung bei intraperitonealer Injektion von $^1/_4$ Kultur. Subkutan bei Meerschweinchen und Kaninchen negativ.

		13. Streptothrix capreae. Silberschmidt (Zürich).	14. Cladothrix (Streptothrix?) farcinica. Nocard (Pilz aus Guadeloupe).	15. Cladothrix asteroides. Eppinger (Graz).
Mikroskopisches Aussehen		Gewellte Fäden, sehr schmal, verzweigt, in ungleiche Teile segmentiert, die sich leicht in bacilläre Formen trennen. Auf der Oberfläche nicht verzweigte „Coccobacillenformen". Färbung ist irregulär.	Bacillenform häufiger als Fadenform. Endständige Anschwellungen. Färbung unregelmäßig. Verzweigung selten und kurz. Die längeren Fäden scheinen aus ungleichen Teilen zu bestehen.	Fäden mit „unechten" Verzweigungen: später Zerfall in Segmente von Bacillen- und Würfelform.
Biologie		Rasches Wachstum, nicht bei Luftabschluß. Kultur hellbraunrötlich, mit weißlichem Staube bedeckt.	Wachstum langsam, keine Entwickelung bei Luftabschluß. Die Kolonien haften nicht am Nährboden. Farbe grau, bräunlich bis rötlich.	Rasches Wachstum nach 24 Stunden im Brutschrank. Schwach bei Luftabschluß. Eigenbewegung.
Kultur in	Gelatine	Keine Verflüssigung.	Keine Verflüssigung.	Keine Verflüssigung. Kein Tiefenwachstum.
	Agar	Trockene erhabene Kolonien mit eingesunkener Mitte; runzelig, faltig, später weißbepudert. Andermal weiße, halbkugelige, sammetartige Kolonien, ähnlich Schimmel.	Sehr kleine, graugelbliche Kolonien. Vor 3 bis 6 Tagen kaum sichtbar, schuppig oder runzelig, sehr leicht abzunehmen und zu zerstückeln.	Runde Kolonien zu einer orangegelben, runzeligen Membran zusammenfließend; ziemlich fest haftend.
	Bouillon	Die Fläche ist mit schmalen, scheibenförmigen, trockenen, isolierten Kolonien bedeckt. Keine Membran. Bodensatz krümelig, kugelförmig.	Kleine, kaum sichtbare Kolonien, am Boden zu Klümpchen sich vereinigend, oft, besonders auf Zuckerbouillon, Membran auf der Fläche.	Starkes Oberflächenwachstum; besonders in Zuckerbouillon reichlich. Farbe orange.
	Kartoffel	Rasches und reichliches Wachstum. Die roten Kolonien erscheinen später weiß.	Reichliches Wachstum; schuppig und krümelig.	Entwickelung schnell und reichlich. An der Luft mit Sporenstaub bedeckt.
	Milch	Oberflächliche rosenfarbige Haut. Keine Gerinnung.	Keine sichtbare Kultur.	Rotbrauner Oberflächenbelag. Keine Gerinnung.
Tierpathogenität		Erregt Abszesse und Knötchen bei verschiedenen Tierarten. Gewonnen aus der Lunge einer Ziege.	Erregt Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen, Subkutanabszesse bei Rindern und Hammeln.	Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen.

		16. Leptothrix aus Harn. ABUSTAMOFF (Moskau).	17. Leptothrix aus Pharynx. ABUSTAMOFF.
Mikroskopisches Aussehen		0,5—0,6 μ dicke, 8—50 μ lange Fäden ohne Teilerscheinungen, ohne Verzweigungen. In älteren Kulturen Zerfall der Fäden zu glänzenden Körnern, die jedoch nur von kurzer Lebensdauer sind.	Aehnlich wie 16.
Biologie		Wächst nur bei Bruttemperatur unter Vermeidung der Oberfläche des Nährbodens.	Wächst bei Brut- und auch bei Zimmertemperatur, wenn auch kümmerlicher, vorzugsweise auf der Oberfläche.
Kultur in	Gelatine	Kein Wachstum.	Langsame Verflüssigung der Gelatine.
	Agar	In Stichkultur zartes, durchscheinendes Bändchen. Kein Oberflächenwachstum.	Vorzugsweise Flächenwachstum.
	Bouillon	Spärliches Wachstum unter geringer Trübung der Bouillon.	Wachstum auf der Oberfläche.
	Kartoffel	Nicht angegeben.	Nicht angegeben.
	Milch	Nicht angegeben.	Nicht angegeben.
Tierpathogenität		—	—

Literatur.

Aoyama & Miyamoto, Ueber die menschenpathogene Streptothrix. Aus den Mitteilungen der med. Fakultät der Kaiserl. Japan. Universität Tokio, Bd. 4, H. 7.
Arustamoff, Zur Morphologie und Biologie der Leptothrix. Wratsch, **1889**.
v. Arx, M., Leptothrixphlegmone, eine Phlegmone sui generis. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1899**, S. 161.
v. Baumgarten, Pathologische Mykologie.
v. Baumgarten & Tangl, Jahresberichte über die Fortschritte in der Lehre der pathogenen Mikroorganismen.
Berestneff, Zur Frage der Klassifikation und systematischen Stellung der Strahlenpilze. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 390, **1899**.
— Aktinomykose und ihre Erreger. Dissert. Moskau, **1897**.
— Ueber Pseudoaktinomykose. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, S. 44, **1898**.
— Zur Aktinomykosefrage. Prag. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 49.
Birt & Leishmann, A new acid-fast streptothrix pathogenic to man and animals. Journ. of Hyg., Cambridge **1902**.
du Bois St.-Séverin, Note sur une streptothrix parasite. („Streptothrix aurea".) Arch. de méd. navale, **1895**, p. 252.
Bonvicini, A., Una nuova forma di micosi cutanea nei bovini determinata da un ifomicete appartenente al genere Streptothrix Cohn. Nuovi Ercolani, Vol. 4, **1899**.
Boström, Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. Zieglers Beitr., Bd. 9, **1880**.
— Zur Aktinomykosefrage. Prag. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 49.
Boyce & Surveyor, Fungus-Foot Disease of India. British med. journ., **1894**.
Boyce, R., Eine neue Streptothrixart, gefunden bei der weißen Varietät des Madurafußes.
Bruns, H., Zur Morphologie des Aktinomyces. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 1, **1899**.
Buchholtz, Ueber menschenpathogene Streptothrix. Beitrag zur Aetiologie des akuten Lungenzerfalls. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, 470, **1897**.
Cahn, A., Pilzkonkremente (Streptotrichie) in den Tränenröhrchen. Dissert. Freiburg, **1903**.
Chiari, O., De la „pharyngomycosis leptothricca". Revue mensuelle de laryngologie, d'otologie et de rhinologie, **1887**, Nr. 10.
Cohn, Ferd., Biologische Mitteilungen über Bakterien. 51. Jahresbericht der Gesellschaft f. vaterländische Kultur, Breslau **1874**, S. 116—19.
— Untersuchungen über Bakterien II. Beiträge zur Biologie der Pflanzen, herausg. von F. Cohn, Bd. 1, H. 3, Breslau **1875**.
Conti & Boni, Un caso di piemia da streptothrix. Clin. med. Ital., **1905**.
Dean, G., On a new pathogenic streptothrix. Transact. of the Jenner Institute, 2. series, p. 17.
Delbanco, E., Ein amerikanischer Fall von Mycetoma pedis. Deutsche Medizinalzeitung, **1897**.
Dematteïs, Di alcuni microorganismi rivenuti nell'intestino. Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino, **1896**.
— Il leptothrix nella enterite cronica e nell'anemia perniciosa progressiva. Gaz. degli Ospedali, Vol. 37, 392, **1899**.
Eppinger, Ueber eine neue pathogene Cladothrix und eine durch sie hervorgerufene Pseudotuberculosis. Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 17 und Zieglers Beiträge zur pathol. Anat., **1891**.
Epstein, A., Ueber Angina chronica leptothricca bei Kindern. Prag. med. Wochenschr., **1900**.
Feistmantel, Säure- und Alkohol-Festigkeit der Streptothrix farcinica und die Beziehungen der Streptotricheen zu den säurefesten Pilzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Orig., Nr. 10, **1902**.
Ferré & Faguet, Sur un abscès du cerveau à Streptothrix. Bericht: Semaine médicale, **1895**, p. 359.
Flexner, Pseudotuberculosis hominis streptotrichica. Journ. of exp. med., **1898**, p. 435.
Flügge, Die Mikroorganismen.
Foulerton, On streptothrix infections. Lancet, **1899**, Vol. 2, 779.

Fränkel. B., „Schlundkopf". Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde, 1882.
Garten, Ueber ein beim Menschen chronische Eiterung erregendes pleomorphes Mikrobion. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 41, 432, 1895.
Gémy & Vincent, Sur une affection du pied analogue à la maladie de Madura. Soc. française de dermatologie et de syphilidographie, 23. IV. 1892.
Gräfe, Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 1, 284; Bd. 2, 224.
Gruber, Micromyces Hoffmanni. Demonstration auf d. Londoner internat. Kongreß, 1891. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1891.
v. Herff, Ueber Scheidenmykosen (Colpitis mycotica acuta). Sammlung klin. Vorträge, Neue Folge, Nr. 137, 1895.
Hirschberg, Ueber Pilzkonkremente in den Tränenkanälchen. Centralbl. f. Augenheilk., 1902.
Jacobson, A., Mycosis fungoïdes leptothricca. v. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, 1888, Nr. 317.
Kanthak, (Madura-Fuß). Transact. of Patholog. Soc., London 1892.
Kasparek, Die Wurmkrankheit der Rinder (Farcin du bœuf). Tierärztl. Centralbl., 1895, S. 168.
Krause, Demonstration von Streptothrixkulturen im ärztlichen Verein zu Hamburg. Münch. med. Wochenschr., 1899, S. 749.
Lachner-Sandoval, Ueber Strahlenpilze. Eine bakteriologisch-botanische Untersuchung. Straßburg 1898.
Langer, I., Ueber Streptotrichosis oesophagi bei einem 13-jährigen Knaben. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15.
Legelken, Ein kasuist. Beitrag zur Aetiologie der Konkremente in den Tränenpünktchen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 40, Nr. 2, 1902.
Lehmann & Neumann, Atlas der Mikroorganismen.
Levy, E., Ueber die Aktinomycesgruppe und die ihr verwandten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1, 1899.
Lignières & Spitz, L'actinobacillose. Réc. de méd. vét., 1902, H. 18, 20.
— Actinobacillose de la langue. Réc. de méd. vét., 1902.
Lombardo Pelegrino, P., Sulla pseudotuberculosi negli animali a sangue freddo. Ann. d'igiene speriment., 1907.
Luginger, Streptotricheen als Ursache von Endocarditis des Rindes. Monatsh. f. Tierheilk., 1904.
— Sur l'unicité du parasite de la maladie de Madura (Streptothrix madurae H. Vincent) et sur ses formes génératives. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1906.
Michelson, P., „Mycosis leptothricca acuta". Berl. klin. Wochenschr., 1889, Nr. 9.
Musgrave & Clegg, The etiology of mycetoma. Philippine Journ. of Science, B. Med. Science, 1907.
Zur Nedden, H., Ueber Pilzkonkremente in Tränenröhrchen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jahrg. 41.
— Ueber Infektion des Auges mit Streptotricheen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1906.
Neschzadimenko, Ueber eine besondere Streptothrix-Art bei der chronischen Eiterung des Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Orig., 1907.
Nocard, Le Farcin du bœuf à la Guadeloupe, connu sous le nom de farcin. Ann. Pasteur, T. 2, 1888.
— Actinobacillose de la langue. Réc. de méd. vét., 1902.
Norris, Charles, & Larkin, John, H., Two cases of necrotic bronchopneumonia with Streptothrix. Journ. of exp. med., Vol. 5, Nr. 2, New York 1900.
Petruschky, Demonstration von Präparaten und Kulturen von einem zweiten intra vitam diagnostizierten Falle von Streptotrichosis hominis. Verhandlungen des Kongresses f. innere Med., 1898.
Pottien, Beitr. zur Bakteriologie der Ruhr. Hyg. Rundschau, Bd. 7, 644, 1897.
Rabe, Ueber einen neu entdeckten, pathogenen Mikroorganismus beim Hunde. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1888, S. 65.
v. Ritter, Ueber einen Fall von durch eine Streptothrix bedingter Pleuritis ulcerosa mit metastat. Gehirnabszessen. Prag. med. Wochenschr., 1900, Nr. 44.
— Ueber Aktinomykose. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 345, 1901.
Rivière, Etude d'un nouveau Streptothrix parasite de l'homme. Arch. cliniques de Bordeaux, 4[me] année.

Rosenbach, Ueber Erysipeloid. Arch. f. klin. Chir., 1887, H. 2, S. 346.

Rosenbach, F. I., Exp., morphol. und klin. Studien über die krankheitserregenden Mikroorganismen des Schweinerotlaufs, des Erysipeloids und der Mäusesepsis. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, **1909**.

Rullmann, W., Ueber eine aus Sputum isolierte pathogene Streptothrix. Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 29, S. 919.

— Chemisch-bakteriologische Untersuchungen von Zwischendeckenfüllungen mit besonderer Berücksichtigung von Cladothrix odorifera. Diss. München, **1895**.

Rullmann & Perutz, Ueber eine aus Sputum isolierte pathogene Streptothrix, II. Mitteilung, Ebenda, **1899**, S. 407.

Rullmann, W., Ueber eine aus Sputum isolierte Streptothrix. Münch. med. Wochenschr., **1902**.

Sabrazès & Rivière, Les parasites du genre streptothrix dans la pathologie humaine. Semaine méd., **1895**.

Sanfelice, Die pathogene Wirkung einiger Streptothrix-Arten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, Orig.,

Schabad, I. A., Actinomycosis atypica pseudotuberculosa. Streptotrichosis hominis.

Scheele & Petruschky, Kulturen und Präparate einer menschenpathogenen Streptothrixart (Diagnose in vivo). Verhandlungen des Kongresses f. innere Med., **1897**, S. 550.

Schmorl, Ueber ein pathogenes Fadenbakterium („Streptothrix cuniculi"). Zeitschrift f. Tiermed., **1891**, S. 375.

Schürmayer, Aktinomyces der Menschen und Tiere. Eine neue Varietät des Strahlenpilzes und die verwandtschaftlichen Beziehungen der Streptotricheen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 49, **1900**.

Silberschmidt, W., Ueber zwei Fälle von Pilzmassen im unteren Tränenkanälchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 486, **1900**.

— Ueber Aktinomykose. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 37, 345, **1901**.

— Sur un nouveau Streptothrix pathogène (Streptothrix capreae). Ann. Pasteur, **1889**, p. 841.

Stooss, M., Zur Aetiologie und Pathologie der Anginen. Mitteil. aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz, Reihe 3, H. 1, **1895**.

— Strahlenpilze. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 390, **1899**.

Trolldenier, Ueber eine bei einem Hunde gefundene pathogene Streptothrix. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 7, **1903**.

Vallée, M. H., Sur un nouveau streptothrix (Strx. polychromogene). Ann. de l'inst. Pasteur, **1903**.

Vicentini, F., Nuovi studii batteriologici sugli sputi sulla morfologia e biologia de' microbi boccali. Memoria, presentata alla R. Accademia medico-chirurgica di Napoli, **1892**.

Vignal, Sur l'action des microorganismes de la bouche. Arch. de phys. norm. pathol., **1886**, Nr. 8.

Vincent, Etude sur le parasite du „Pied de Madura". Ann. Pasteur, **1894**.

— Sur l'unicité des parasites de la maladie de Madura (Streptothrix madurae H. Vincent) et sur les formes génératives. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1906**.

Wolf & Israel, Ueber Reinkultur des Aktinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Tiere. Virch. Arch., Bd. 126, 11, **1891**.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Madurapilz, Agarkultur von 20 Tagen (Babes), gleicht einer Kultur von Streptothrix candida von 4—5 Tagen.

„ 2. Actinomyces bovis, Agarkultur von 12 Tagen, gleicht einer Kultur von Streptothrix candida von 2—3 Tagen.

„ 149. Streptothrix candida, Reinkultur von Agar — Petruschky praep.

„ 150. „ „ frische Bouillonkultur — Petruschky praep.

„ 151. „ asteroides (Eppinger) — Petruschky praep.

„ 152. „ candida, Sporulation — Petruschky praep.

„ 153. „ hominis, Lungenauswurf, Kolle praep.



Fig. 1.

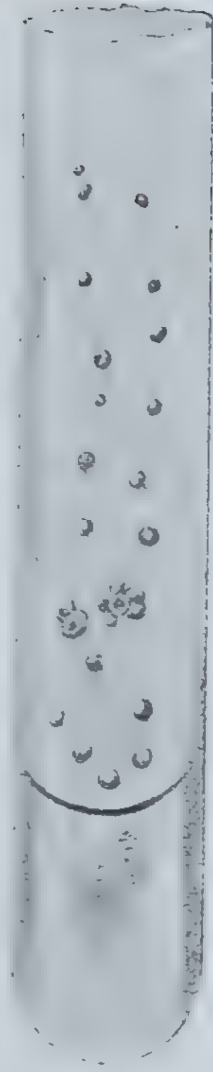


Fig. 2.



Fig. 149.



Fig. 151.

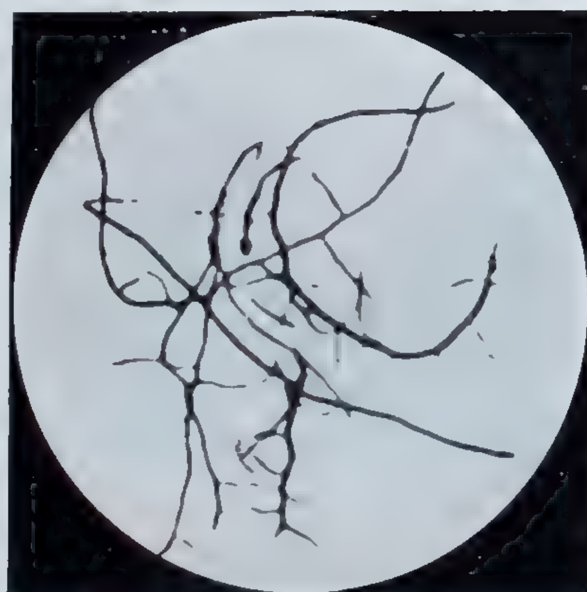


Fig. 150.

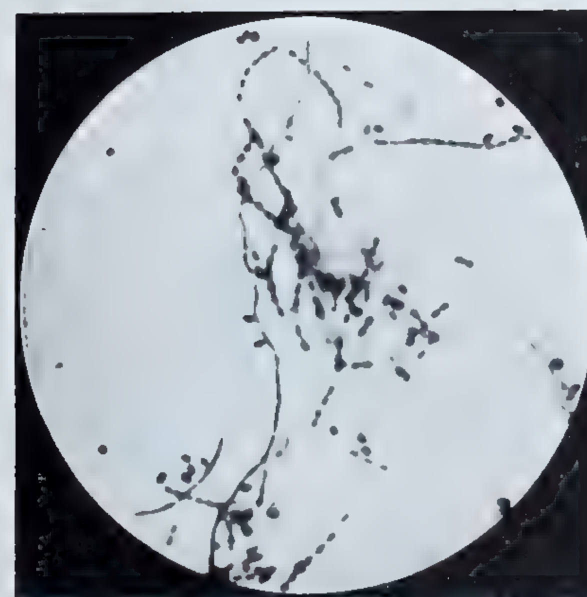


Fig. 152.

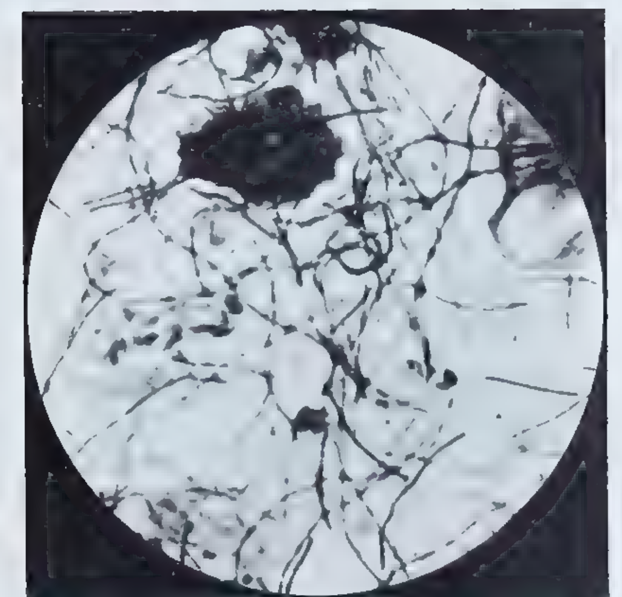


Fig. 153.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

V.

Aktinomykose.

Von

Prof. Dr. **M. Schlegel**
in Freiburg i. Br.

Mit 16 Figuren im Text.

I. Geschichtliches.

Die Aktinomykose ist eine chronische, spezifische, eitrig-granulöse Infektionskrankheit der Menschen und der Tiere (namentlich beim Rinde), welche hauptsächlich Bindegewebsgeschwülste und hartnäckige Eiterungsprozesse erzeugt und uns erst seit den letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts genauer bekannt geworden ist. Der Aktinomycespilz (Actinomyces bovis et hominis, Strahlenpilz) wurde zuerst im Jahre 1845 von B. v. Langenbeck zu Kiel in den kariös veränderten Lendenwirbeln eines Menschen als ein Pilzrasen nachgewiesen; auch von Lebert wurde im Jahre 1857 der Pilz beim Menschen gesehen, aber in seiner Bedeutung nicht richtig erkannt. Beim Rinde wurde dieser Pilz zuerst in den Jahren 1868—75 von Rivolta und von Perroncito in sarkomartigen Kiefergeschwülsten, sowie im Jahre 1870 von Hahn in der sogenannten Holzzunge beobachtet. Die erste genaue Beschreibung der Aktinomykose des Rindes hat Bollinger im Jahre 1877 geliefert, während diese Krankheit im Jahre 1878 von James Israel als eine neue Mykose eingehend geschildert worden ist. Auf Veranlassung Bollingers hat Harz den Pilz zuerst botanisch untersucht und als Aktinomyces (ἀκτίς Strahl, μύκης Pilz), Strahlenpilz bezeichnet. Kurze Zeit danach wies Ponfick die ätiologische Identität des Aktinomyces des Rindes mit dem von Israel beim Menschen gefundenen Pilze nach.

Schon im Jahre 1882 beobachtete Johne in den Tonsillen von Schweinen Gerstengrannen, deren Oberfläche und nach außen gerichtete Pflanzenhaare fast ausnahmslos dicht mit Pilzrasen besetzt waren, weshalb Johne schon damals die Aktinomykose der Haustiere zutreffend auf eine Infektion mit pilzbesetzten Pflanzenpartikeln zurückführte.

Die Erforschung und Begründung der Morphologie und Biologie des Aktinomyces, sowie die Klarstellung der Aetiologie und Pathogenese der Strahlenpilzkrankheit verdanken wir in erster Linie Boström, M. Wolff & J. Israel, welche in jahrelang fortgesetzten erschöpfenden Arbeiten diese Verhältnisse aufklärten. Berestnew hat neuerdings gezeigt, wie die Strahlenpilze außerhalb des menschlichen und tierischen Körpers auf Getreide und Gräsern wachsen und zur Anschauung zu bringen sind. Durch die Publikationen von Bang, Harms, Lignières & Spitz wurde die Aetiologie der Krankheit noch weiter geklärt, während uns 1885 Thomassen ein durch Jodbehandlung bewährtes Heilverfahren der Krankheit überliefert hat.

II. Botanische Stellung und Nomenklatur.

Die meisten Autoren haben ihre Strahlenpilze nach dem Vorgange von Ferdinand Cohn je nach der Verzweigung als Cladothrix oder Streptothrix bezeichnet; die Namen Oospora, Nocardia wurden weniger gebraucht. Auf diese

bestehende Verwirrung wiesen zuerst E. Levy, Lachner-Sandoval, Berestnew hin; denn der Name Streptothrix wurde zuerst 1839 von Corda für höhere Schimmelpilze, die den Algen nahestehen, gebraucht; keineswegs aber sind damit Strahlenpilze zu identifizieren. Nachdem später F. Cohn den im Tränenröhrchen in Form von Körnern aufgefundenen, dem Actinomyces ähnlichen Pilz „Streptothrix Försteri" genannt hatte, wurden die Aktinomyceten, die doch eine festgeprägte Gruppe für sich bilden, irrtümlich als Streptothrix oder Cladothrix bezeichnet.

Eine mehr befriedigende Einteilung schlug Petruschky (cf. dieses Handbuch, Bd. V, 4) vor, welcher die Species Aktinomyces und Streptothrix zur Familie der Trichomyceten (Haarpilze) vereinigte, und letztere ebenso wie die Familie der höheren Schimmelpilze der Ordnung Hyphomyceten zurechnete. Nach Petruschky ist die Species Aktinomyces gekennzeichnet: durch Bildung eines echt verzweigten Mycels, durch Fortpflanzung mit Konidienketten, durch die von ihr allein gebildeten Strahlenkranzformen im lebenden Körper; Streptothrix durch echte Verzweigung, Fragmentation, wellig verlaufende Fäden, Konidienketten (Sporen).

Die „Cladothrix" und „Leptothrix", bei welchen echte Verzweigungen niemals beobachtet sind, wurden nach dem Vorgange v. Baumgartens als besondere Species unter dem Namen „Trichobakterien" in die große Familie der Schizomyceten eingereiht.

Wegen der noch strittigen Klassifikation der Aktinomyceten und der einzelnen Arten teilte Berestnew in 1) typische Aktinomykose (hervorgerufen durch Pilze vom Genus Actinomyces, die als Körner im Eiter und im Gewebe als Haufen liegen), 2) atypische Aktinomykose (auch durch Formen des Genus Actinomyces verursacht, aber im Eiter keine Körner bildend und im Gewebe einzeln, nicht in Haufen liegend), 3) Pseudoaktinomykose (durch Bakterien bedingt, die anderen Gruppen zugehören).

Lignières & Spitz betrieben während 3 Jahren Studien über Klassifikation und Nomenklatur der Aktinomykose, nach welchen drei verschiedene Erreger in ursächlichem Konnex zur Erkrankung stehen, nämlich Actinomyces bovis, Streptothrix und Aktinobacillus. Nach denselben soll in Argentinien neben der wahren Aktinomykose eine Aktinobacillose vorkommen (s. unten).

Mit den Strahlenpilzen sind die Tuberkelbacillen, Lepra-, Diphtherie- und Rotzbacillen, bei welchen ebenfalls Fadenbildung mit Verzweigungen, kolbige Anschwellungen und strahlenartige Anordnung nachgewiesen wurden, nahe verwandt.

Die Aktinomyceten vegetieren teils als pathogene Krankheitserreger, teils als nicht parasitische Saprophyten; die letzteren zerfallen in zahlreiche (im ganzen über 40) Arten, welche nach den Fundorten (Boden und Wasser) und den Lebenserscheinungen in Kulturen (Farbstoffbildungen) benannt werden, wie Actinomyces invulnerabilis, asteroides, arborescens, carneus; ferner A. pluricolor, chromogenes, albidoflavus, citreus, ferrugineus, aureus, aurantiacus, violaceus.

Die pathogenen Aktinomycespilze sind, da die mit denselben angestellten Impfexperimente meist negativ ausfielen, als Krankheitserreger schwer zu ergründen. Es wurden als Erreger der menschlichen und tierischen Aktinomykose durch neuere Untersuchungen verschiedene Varietäten nachgewiesen; Gasperini hat als Ursache der Rinderaktinomykose einen Actin. sulfureus, albus, luteoroseus unterschieden; Jelenewsky hat in den Lippenaktinomykomen des Rindes einen spezifischen Actin. labiatus bovis gefunden. Auch beim Menschen kommen nach Levy, Bruns usw. verschiedene Varietäten, namentlich aërobe und anaërobe Aktinomycespilze vor: jedoch kann dieselbe Art für Mensch und Tier pathogen wirken. Das Aussehen der Kulturen der verschiedenen Aktinomycesarten wurde überaus mannigfaltig geschildert. Nach einigen Forschern behält der Pilz in Kulturen das verzweigte, fadenförmige Aussehen wie im lebenden Körper bei, während nach anderen (Lignières & Spitz, Bongert & Scheel) der Pilz veränderlich als kurzes Doppelstäbchen, ohne Verzweigungen, oder als kurze Fäden mit oder ohne kolbige Anschwellungen auswächst; bald sind die Pilze leicht und schnell, bald schwer und langsam kultivierbar, bald chromogen, bald nur bei 37° C, bald bei 20° auf Gelatine, diese peptonisierend oder nicht verflüssigend; indessen sind alle diese Aktinomycesarten nur ungenügend untersucht und beschrieben, so daß eine ersprießliche Vergleichung derselben unmöglich erscheint. Im nachstehenden soll daher vorwiegend auf den aëroben Actinomyces bovis et hominis (Boström) und auf den anaëroben Aktinomyces von M. Wolff & J. Israel Bezug genommen werden.

III. Morphologie des Aktinomycespilzes.

(Actinomyces bovis Harz, Act. bovis et hominis Boström, Act. hom. s. Streptothrix Israeli, Streptothrix actinomyces Rossi Doria, Actinocladothrix Affanassieff, Act. bov. sulfureus Gasperini).

a) Allgemeines.

Die Aktinomykose wird mit Sicherheit durch den Nachweis des dieselbe veranlassenden Strahlenpilzes festgestellt, wobei vor allen Dingen die mikroskopische Untersuchung beweisend ist. In den meisten Fällen kann aber die Diagnose auch schon durch die makroskopische Besichtigung gesichert werden. Für die erstere Untersuchung streicht man mit dem Messer von der Schnittfläche der aktinomykotischen Herde den graugelben, getrübten Brei, welcher die Strahlenpilze als gelbfarbene Körnchen enthält, ab und sucht letztere zur Prüfung aus. De Bary nennt dieselben Aktinomycesstöcke, sie werden schlechthin aber auch als Strahlenpilzdrusen oder Strahlenpilzkolonien bezeichnet. Die Größe dieser Aktinomycesdrusen oder Aktinomyceskörner schwankt erheblich, indem dieselben bald nur mikroskopisch wahrnehmbar (0,01—0,2 mm groß) sind, bald aber erreichen nach Laker die dann mit freiem Auge sichtbaren Körner meist einen Durchmesser bis zu 0,75 mm, sind also gewöhnlich sandkorn-, stecknadelkopf- oder hirsekorngroß, seltener werden sie auch mohnkorn- oder gar kleinerbsengroß (Kitt). Die größeren Drusen stellen gewöhnlich keine einfachen Pilzverbände, sondern breitere Vegetationsrasen bzw. Komplexe von Pilzkolonien dar.

Wie die Größe, so ist auch die natürliche Farbe der Körnchen sehr verschieden; nach Boström bilden die jüngsten Aktinomyceskörner graudurchscheinende, gallertige, fast schleimige Pilzvegetationen (namentlich beim Menschen), die etwas älteren Körner sind opakweiß, die noch älteren zeigen gelbliche, gelbbräunliche oder gelbgrüne Färbung, je nachdem der fädige Teil oder die kolbigen Anschwellungen in den Drusen vorherrschen. Die schwarze Farbe mancher im Darme vorgefundenen Aktinomycesrasen führt Boström auf Schwefeleisenbildung zurück. Jedes Aktinomycesknötchen beherbergt in der Mitte mindestens einen Pilzrasen und in der breiigen Masse der abszeßähnlichen Erweichungsherde befinden sich dieselben in großer Anzahl. Sie stellen nach Johne bei schwacher (90-facher) Vergrößerung maulbeerartige Konglomerate dar, welche eine radiärgestreifte Anordnung und im Zentrum der Oberfläche ein glänzend körniges Aussehen zeigen; bei stärkerer Vergrößerung (240-fach) ist deutlich erkennbar, daß diese Aktinomycesrasen an der Peripherie aus zahlreichen, langgestreckten, keulenförmigen, stark glänzenden Zellen bestehen, während das zentrale Ende dieser Keulen in einen feinen, in die Mitte der Pilzkolonie übergehenden Faden ausläuft (s. auch Fig. 1 und Fig. 2). Bei dieser Anordnung der Pilzrasen erscheint naturgemäß das Zentrum der Oberfläche derselben, auf welcher nur die oberen Enden (die Kuppen) der stark lichtbrechenden Keulen von oben her zu sehen sind, wie aus lauter stark glänzenden Kügelchen zusammengesetzt.

Oftmals wird die mikroskopische Untersuchung durch lymphoïde, epitheloïde oder Riesenzellen, mit welchen diese Pilzkörner besetzt

sind, oder auch dadurch erschwert, daß ihre Struktur durch eingetretene Verkalkung verwischt wird; ersterenfalls genügt ein Zusatz von 30-proz. Kalilauge, im letzteren Falle ein solcher von unverdünnter Essig- bzw. Salzsäure, um das natürliche Bild des Rasens scharf darzustellen. Nur in alten, fibrösen, die Rasen fest umschließenden Geschwülsten ist die Degeneration der Pilzrasen im Zentrum soweit fortgeschritten, daß auch bei dieser Behandlung bloß noch ein körniger Zerfall im Innern zu bemerken ist.

Um den feineren Bau des gesamten Pilzrasens sichtbar zu machen, verlohnt es sich, die Färbung auf dem Deckglase mit Anilingentiana und Entfärbung in eosin- oder pikrinsäurehaltigem Alkohol vorzunehmen (Boström). Bongert & Scheel wenden mit Vorteil Objektträgerquetschpräparate aus den isolierten Aktinomycesdrusen an, welche dann wie ein gewöhnliches Ausstrichpräparat behandelt und mit verdünntem Karbolfuchsin, Löfflers Blau usf. gefärbt werden. Zur Diagnosensicherung empfiehlt Doepke die Untersuchung des frischen Körnereiters, welcher die Strahlenkolben zeigt, sowie eines Gram-Trockenpräparates, welches die kürzeren und längeren Stäbchen nebst Fäden oder die kugeligen Gebilde enthält; außerdem ist nach Silberschmidt die kulturelle Untersuchung mit aëroben und anaëroben Bouillonkulturen erforderlich. In flüssigem Serum oder in Pleuraexsudat bildet sich um die Fäden eine Kapsel (Wright).

b) Spezielles.

Um die Klarstellung des feineren Aufbaues und der dadurch bedingten botanischen Stellung des Aktinomycespilzes haben sich, wie eingangs erwähnt, besonders Boström, M. Wolff & J. Israel verdient gemacht. Der Pilzrasen ist nämlich im allgemeinen aus einer peripheren Kolbenschicht (den radiären keulenförmigen Zellen) und der zentralen Fadenschicht zusammengesetzt (s. Fig. 1). Die Fäden verästeln sich dichotomisch in spitzen oder rechten Winkeln, so daß die Verzweigung der Fäden eine echte, durch seitliche Sprossungen entstandene zu nennen ist. Die Fäden teilen sich durch fortgesetzte Querteilung in Fadenstücke, welche durch weitere Querteilung in kleine, rundliche, mikrokokkenähnliche bzw. sporoïde Formen übergehen. Die einzelnen Fadenteile sind stets mehr oder weniger wellig gebogen, ja es treten auch spirochätenartige Windungen auf. Die peripher gelegenen Kolben, die zentrale Fadenschicht sowie die mikrokokkenähnlichen Körperchen (Sporen) bilden die drei Elementarbestandteile des Aktinomycesrasens und stehen in engster genetischer Beziehung zueinander, was nachstehend erörtert werden soll.

1. Keulen.

Was zunächst die keulenförmigen, glänzenden Körper anbelangt, so werden dieselben von Harz, J. Israel, Ponfick, Johne, Soltmann als strukturlos und homogen bezeichnet, während Boström eine deutliche, zierliche, geschichtete Streifung an der glänzenden Substanz des Kolbens konstatierte. Der Uebergang des Fadens in den sich durch seinen Glanz differenzierenden Kolben läßt sich nach Boström bis in das Innere der Keule verfolgen, eine Angabe, welche Babes, Paltauf und Lindt bestätigen, während Moosbrugger, Partsch und Scheel sich gegenteilig aussprechen. Die äußere Gestalt des

starren, geschichteten, sich nur diffus färbenden Kolbens entspricht nach BOSTRÖM stets der Form des zentral verlaufenden Fadens; die den Kolben bildende Masse wird jedoch nicht von außen auf die Oberfläche des Fadens ausgeschieden, sondern sie liegt in der Membran (Scheide) des Pilzfadens selbst; denn die glänzende Masse des Kolbens verschmälert sich nach dem Faden hin, in dessen Membran sie sich dann verliert; ferner treten die Auftreibungen des Kolbens stets symmetrisch auf.

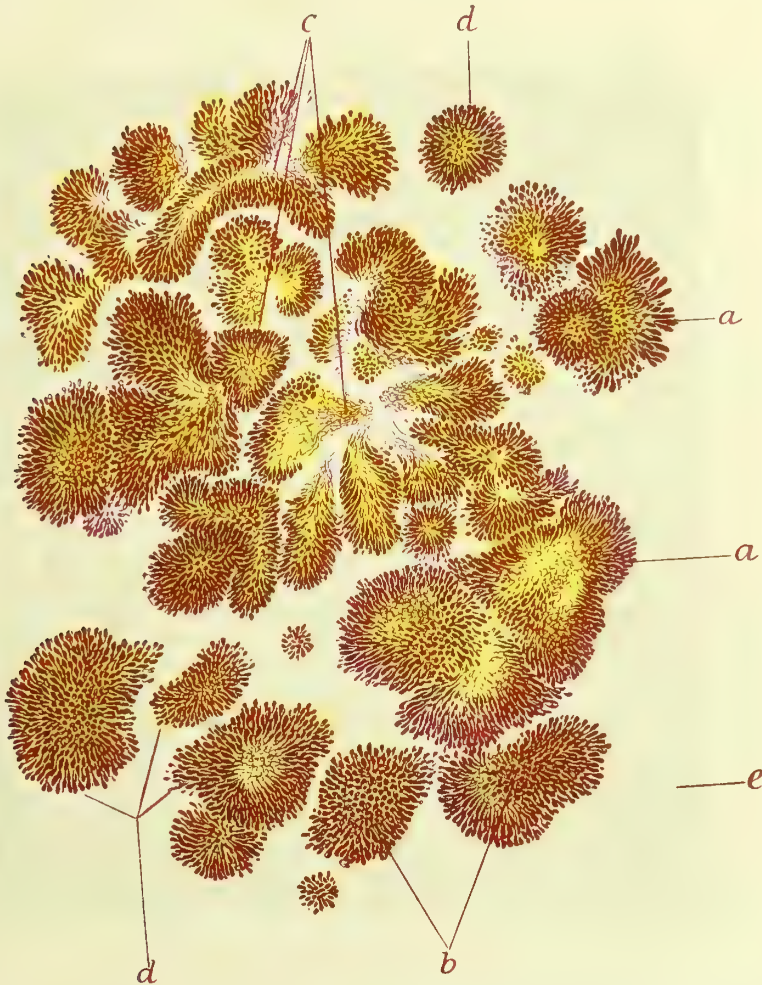


Fig. 1. Schnitt durch ein linsengroßes Aktinomycesknötchen einer Ochsenzunge. SEIBERT, Okul. I, Objekt. Nr. V = 1/305. Gefärbt mit Anilinwasser-Safranin 5 Min., Jodjodkaliumlösung 2 Min., Alkoh., Nelkenöl, Balsam. Darstellung gut entwickelter, intensiv braunrot gefärbter Keulen, welche teils in der Seitenlage am Rande der Rasen (*a*), teils in der Mitte derselben in senkrechter Stellung als runde Kuppen (*b*) sichtbar sind. Das jodgelbe Zentrum der median durchschnittenen Drusen zeigt das fein netzartige, blaßrötliche Fadengeflecht (*c*). Der Rand vieler Drusen weist eine ungefärbte, homogene, schleimig-gallertige Schicht (Kapsel) (*d*) auf. Die Aktinomycesrasen liegen in einem aus Rundzellen bestehenden, entfärbten Granulationsgewebe (*e*).

Kommen an den Aktinomyceskeulen Querteilungen vor? Lebert beobachtete blasige Auftreibungen der Kolbensubstanz. Ponfick verneint mit Entschiedenheit eine quere Gliederung der Keulen und hält letztere für symmetrische Einkerbungen, auch Marchand fand zuweilen deutliche Querscheidewände an den Teilungsstellen; Affanassieff und Conti sahen die Keulen in zwei oder drei quere Glieder gespalten. Lindt und Rütimeyer sahen keine Querteilung, während Chiari Querteilungen häufig beobachtete. Glaser sah ein Ineinanderstecken mehrerer Keulen, wie die Teile eines Schachtelhalmes und spricht sich damit für die Gegenwart einer Querteilung aus.

J. Israël war der erste, welcher die Querteilung der Keulen nachwies und hierüber eine zutreffende Beschreibung gab; er fand infolge der Querteilung den Zerfall des keulenförmigen Körpers in zwei Teile, welch letzterer gleichsam quer zu seiner Längsachse durchschnitten erschien; die Teilstücke lagen bald — nur durch eine feine Linie getrennt — dicht aneinander, bald schob sich zwischen dieselben ein verschieden breiter Zwischenraum einer unsichtbaren Bindesubstanz, welche nach Boström identisch mit dem Zentralfaden des Kolbens ist; oft ging die Teilung weiter, so daß aus 3, 4 oder 5 Segmenten bestehende Formen festzustellen waren, welche aber als Ganzes immer noch eine langgestreckte Keulenform beibehielten. Mit diesen Feststellungen Israëls erklärt sich Boström einverstanden. Die Kolbensubstanz erscheint oft in 2, 3 oder mehr Teile getrennt, welche nur noch durch den unversehrten Zentralfaden zusammengehalten werden; aber auch der zentrale Pilzfaden geht allmählich zugrunde und verschwindet durch einen auflösenden Degenerations- oder Absterbeprozeß.

Der Auftreibungsprozeß schreitet an den Kolben von der Peripherie nach den Zentrum hin, wodurch diese Birnen-, bzw. Keulenform entsteht. Die ganzen Kolben oder die durch partielle Anschwellung der Pilzscheide entstandenen Teilstücke der Kolben werden nach Zerreißung des Fadenstiels frei. Die Kolben findet man entweder durch Anschwellung des Fadenendes als einfache, endständige Kolben, oder aber an einem baumartig verzweigten Faden, dessen Aeste an den Enden die Keulen tragen (vgl. Boström [Aktinom. d. Menschen, Tafel IV, 1—12] sowie die Abbildungen von Bang [Tidsskrift for Veterinaerer], Kyewski [Kronika lekarska, 1886], Ponfick [Aktin. d. Menschen, Tafel VI, 2—21] und von Johne [Kochs Encyklopädie, Bd. I]).

Es erübrigt nun noch die Betrachtung der Kolben mit sekundären Kolben bzw. mit fingerförmigen Fortsätzen (nach Boström) resp. der ehedem von J. Israël u. a. als Sprossung angesehenen Bildungen an den Kolben. Diese sekundären Kolbenbildungen faßten J. Israël, Ponfick, Johne, Harz, Marchand und Bang irrtümlich als eine Sprossung auf. Boström hingegen konstatierte zunächst, daß diese handförmigen Kolbenbildungen sehr häufig vorkommen; diese Kolbenform erschien relativ kurz, das zentrale Ende scharf quer abgestutzt und stand mit einem zentralen Pilzfaden nicht mehr in Verbindung, sondern dieselbe war von der Aktinomyceskolonie abgebröckelt; andere, ebenfalls hierher zu rechnende Keulenformen sind etwas länger, zentral ebenfalls abgestutzt und die fingerartigen Fortsätze sind enger zusammengelagert, wodurch diese Art von Keulen Spargelkopfform oder die Form von trockenen Tannenzapfen annehmen und

einer sich öffnenden Knospe vergleichbar sind. (Siehe die Abbildungen hierüber von Boström [Akt. d. Menschen, Taf. IV, 13—20], von Ponfick und von Johne [Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1882, Taf. 8 und 9, Fig. 28, sowie Kochs Encykl. Bd. 1, S. 59, Fig. 17]). Die durch Aufplatzen der Schichten entstandenen fingerförmigen Fortsätze an den primären Keulen können als sekundäre Kolben aufgefaßt werden; sie stellen die ältesten Kolbenformationen der Kolonie dar; der Vorgang ihrer Bildung ist ein völlig passiver und offenbar durch Feuchtigkeitsdifferenzen bedingt.

Hinsichtlich ihrer Natur sind diese Aktinomyceskolben keinesfalls als Fruktifikationsprodukte (Konidien) des Pilzes aufzufassen, sondern sie stellen zweifellos Degenerations- bzw. Involutionsformen des Pilzrasens dar, welche durch Vergallertung der Pilzscheide im Verlauf und besonders an den Enden der Pilzfäden entstehen — eine Ansicht Boströms, die auch heute noch als die richtigste erscheint. Lubarsch hält die Keulen für Hemmungsmißbildungen infolge mangelnden Raumes bei sonst günstigen Bedingungen der Ernährung. Nach Lachner-Sandoval sind die Keulen als akzidentelle Folgen der parasitischen Lebensweise anzusehen.

Loele färbte den Aktinomyces vorteilhaft mit Eisenhämatoxylin-Safranin-Gramfärbung und unterschied einen Kolbentypus und einen Myceltypus nebst Uebergängen. Die Kolbendrusen besitzen nach Loele meist Kugelform, Myceldrusen Hufeisenform; die Kolben gehen weder in Mycelfäden, noch Mycelien in Kolben über. Da oft Mycelfädenbildungen ohne Drusen auftreten, so empfiehlt Loele zwecks Untersuchung von Granulationen sofortige Fixierung und Färbung der Schnitte.

Eine von Schütt beschriebene freie Form des Aktinomyces ist kein Strahlenpilz (Rievel, D. T. W., 1909, S. 347).

2. Fadengeflecht.

α) Allgemeine Erörterung.

Schreiten wir nunmehr zur Schilderung des zentralen Fadenwerkes und der kokkenähnlichen Formen (s. auch Fig. 2). Schon J. Israël hat von diesem fädigen Bestandteil des Aktinomycesrasens eine eingehende Beschreibung geliefert. König sah dichtverfilzte Fäden mit feinkörnigen Einlagerungen und dazwischen freiliegende, mikrokokkenartige Körnchen. Chiari fand in den zu Büscheln angeordneten Fäden feinkörnige Einlagerungen. Winogradow beobachtete im Inneren der Pilzfäden zahlreiche, helle Vakuolen, bzw. stark gefärbte, sporenartige Körner und zuweilen zahlreiche freie Körnchen. Moosbrugger fand in allen Rasen bald frei in einer Reihe aneinandergelagerte, bald, alsdann knopfförmige, am Ende oder in der Mitte des Fadens sich befindende Sporen. Baumgarten wies neben dem Aktinomycespilz aus legitimen Kokken bestehende Pilzballen nach. Affanassieff sah die Fäden in verschieden lange Stäbchen und kokkenähnliche Formen zerfallen. Matschinsky fand blau gefärbte Fäden mit rot gefärbten Sporen, während Petrow die gefundenen gefärbten Körner in den Fäden nicht für Sporen ansieht. Köttnitz beobachtete neben dem typischen Aktinomycespilz schlauchförmige, mycelähnliche Bildungen. Babes fand die dickeren Fäden nicht homogen, sondern eine färbbare Scheide und im Innern derselben gleichgroße Körnchen in gleichen Abständen. Langhans stellte in Deckglaspräparaten Kokken, Stäbchen und lange Fäden von ver-

schiedenem Aussehen und wechselnder Breite, alle reichlich verzweigt, von gebogenem Verlauf und die feinsten mit korkzieherförmigen Krümmungen fest.

Die Einzelheiten dieser Strukturverhältnisse des Fadenwerkes sind von den genannten Autoren unvollkommen erkannt worden. Zur Gewinnung instruktiver Einsicht in diese Verhältnisse des Aktinomycesrasens kann man frische Präparate durch Zerdrücken oder Zerreiben einer Druse unter Wasserzusatz herstellen oder man färbt eine auf dem Deckglas zerriebene Druse nach der Gramschen Methode; die sicherste Methode für diese Untersuchung ist jedoch die Herstellung dünner, gefärbter Schnitte, welche nach Einbettung der Drusen in Celloïdin gemäß der von Boström (Aktin. d. Menschen, S. 123) angegebenen Weise zu erhalten sind.

β) Färbemethoden.

Schon die große Anzahl der vorhandenen Methoden zur Färbung des Aktinomyces weist jedoch auf gewisse Schwierigkeiten in der Färbbarkeit dieses Pilzes hin; derselbe wird auf zwei im Prinzip verschiedene Arten gefärbt, je nachdem man einerseits die ganze Druse und speziell die Kolbenschicht oder andererseits das fädige Zentrum färben will; durch Kombination beider Arten erreichte man eine Doppelfärbung für diesen Pilz. Da sich die ausgebildeten Aktinomyceskeulen nur mit diffus färbenden Farbstoffen tingieren, so wird zur Darstellung der Kolben empfohlen: von Weigert Orseille, von Marchand und Schlegel Eosin, von Duncker Cochenillerot, von O. Israël Orcein, von Babes Safranin-Jodbehandlung (s. Fig. 1), von Baransky Pikrokarmin, von Zschokke Hämatoxylin-Eosin, von Hanau Säurefuchsin, von Sata Sudan III, ferner Jod, Vesuvin, Pikrinsäure usw.

Zum Studium der Zusammensetzung des zentralen Fadenwerkes wird vor allen Dingen fast ausschließlich die Methode Grams oder die Weigertsche Fibrinfärbemethode benützt. Je nachdem man das zentrale Fadenwerk allein, oder aber die Keulen und das umliegende Gewebe genauer zu untersuchen wünscht, hält man im ersteren Falle die genaue Befolgung der Gramschen Methode inne, wobei dann der Bau der Fäden scharf hervortritt. Will man hingegen die Keulen mit dem umliegenden Gewebe deutlich darstellen, so färbt man in gewöhnlicher Weise mit Anilingentiana, überträgt aber die Schnitte nicht in Jod, sondern direkt in Weigertsches Pikrokarmin, in welchem sich die Schnitte etwas entfärben; verbringt man sodann die in Wasser gut ausgespülten Schnitte in absoluten Alkohol, so geben sie das überschüssige Gentianaviolett ab und sind rotgelb gefärbt; nach der gewöhnlichen Weiterbehandlung erscheint in dem fertigen Präparat das zentrale Fadenwerk der Aktinomycesdruse blau gefärbt, während die Keulen schön rot und das umgebende Gewebe mit Pikrokarmin wie gewöhnlich tingiert ist.

Eine weitere Doppelfärbung nach Schlegel wird zur deutlichen Sichtbarmachung der Aktinomyceskeulen und des zelligen Gewebes folgendermaßen vorgenommen. Nachdem die Schnitte in starker alkoholischer Eosinlösung während 4—5 oder mehr Stunden im Thermostat gefärbt worden sind, überträgt man dieselben nach kurzem Abspülen mit 96-proz. Alkohol in gewöhnliche Hämateinlösung (etwa 5 Min.); hierauf sollen die Schnitte weder zu stark ausgewaschen,

noch zu langsam auf den Objektträger aufgelegt werden, damit nicht die Keulen Zeit gewinnen, zuviel Eosin abzugeben. Durch den Einfluß der Brütofenwärme auf die Aktinomycesdrusen tritt die völlige Entfaltung der Keulen (vgl. oben) schön hervor, so daß dieselben kräftig entwickelt und leuchtend rot gefärbt erscheinen, während gleichzeitig die Gewebselemente die bekannte Doppelfärbung aufweisen. Da die Aktinomycesrasen Fett bilden, so färbt SATA den Aktinomyces in Gefriermikrotomschnitten mit Sudan III, einem Farbstoff zur Fettfärbung; zuvor werden die Schnitte in Hämatoxylin gefärbt und in Spiritus abgespült, sodann 12 bis 24 Stunden in einer gesättigten, alkoholischen (96-proz.) Lösung von Sudan III tingiert, in Spiritus abgespült und in Glyzerin eingeschlossen, worauf die Rasen hellrot, das Gewebe hingegen (außer dem darin enthaltenen Fett) sich blau färbt. Viele Aktinomycesstämme nehmen auch die Tuberkelbacillenfärbung mit Karbolfuchsin und Methylenblau gut an; auch NICOLLES Karbolthionin gibt schöne Bilder.

γ) Zusammensetzung des Fadengeflechtes.

Nach Befolgung der angegebenen GRAMschen bzw. WEIGERTschen Methode lassen sich in derartig gefärbten Präparaten die Kokken, kurze und lange Stäbchen, lange einfache oder verzweigte, gleichgebaute, jedoch teils intensiv, teils nur schwach gefärbte Fäden feststellen (s. Fig. 2). Die langen Fäden sind meist reichlich verzweigt; die Verästelung erweist sich als eine echte (vgl. auch KRAUSE in FLÜGGES Mikroorganismen, Bd. II, 1896), die Aeste teilen sich wieder dichotomisch. Ein Teil dieser verzweigten Fäden ist immer sehr fein, die einzelnen Zweige immer gleichmäßig dick, solide und gleichmäßig intensiv gefärbt; dieselben erscheinen von einer feinen, zarten Membran, der Pilzscheide, umschlossen und teilen sich durch fortgesetzte Querteilung in längere Fäden, in lange und kurze Stäbchen und letztere gehen durch weitere Teilung in kleine, mikrokokkenähnliche Formen über. Ein anderer Teil der Pilzfäden hingegen ist breiter und färbt sich nur blaß und unregelmäßig; ihre Membran ist dicker und färbt sich stärker, als die in derselben befindlichen langen oder kurzen Stäbchen und runden, gleichmäßig voneinander abstehenden Körnchen. Auch blasse, leere oder mit spärlich gefärbten Kügelchen gefüllte Pilzschläuche kommen vor und sind als Detritusmasse, durch Zerfall der Pilzsubstanz entstanden, anzusprechen. Die erwähnten mikrokokkenartigen Kügelchen in der Pilzscheide sprechen BOSTRÖM u. a. als Sporen an, und zwar vornehmlich aus dem Grunde, weil BOSTRÖM diese — in Kultur gebracht — zu Stäbchen und verzweigten Fäden auswachsen sah. Die genetische Zusammengehörigkeit dieser auch frei und außerhalb der Fäden liegenden Sporen und Stäbchen zu den Pilzfäden bzw. der Aktinomyceskolonie scheint außerdem durch das gleichzeitige Vorkommen der Sporen und Stäbchen in der Pilzscheide bewiesen.

Schon eingangs wurde hervorgehoben, daß die Pilzfäden infolge Anschwellung der Membran mit einer an der Peripherie des Aktinomyceskornes gelegenen Keule endigen; fast alle frei endigenden Pilzfäden besitzen eine mehr oder weniger deutliche Anschwellung; die Gestalt derselben ist nach BOSTRÖM bald rundlich, kugelig, knopfförmig und plötzlich in den Pilzfaden übergehend, bald aber ist die Gestalt der Anschwellung mehr länglich, birnförmig, keulenförmig,

mit symmetrischen Einziehungen versehen und geht dann allmählich in den Pilzfaden über; diese Anschwellungen kommen nun bloß den breiteren, mit Stäbchen und Sporen gefüllten Hohlfäden zu; solche Fäden sind dann häufig nicht mehr gleichmäßig dick, sondern unregelmäßig aufgetrieben und stark verbreitert; alle diese kolbigen Anschwellungen sind degenerative Bildungen, entstanden durch regressive Metamorphose (Vergallertung) an der Pilzscheide und dürfen niemals für Fortpflanzungsorgane des Pilzes, für Konidien gehalten werden. Diese Ansicht Boströms vertreten auch Paltauf, Affanassieff und Baumgarten, während Babes sich gegen dieselbe äußert. Die Substanz besonders der jungen Keulenbildungen ist in Wasser löslich, während die Substanz der alten starren, oft geschichteten Keulen in Wasser nicht mehr löslich ist, welches Verhalten wiederum für die gallertige Natur der Keulen spricht.

3. Die Aktinomycesdruse als Ganzes.

Wie sind nunmehr die einzelnen Elementarbestandteile der Aktinomycesdruse zu einem Ganzen aufgebaut? Weigert bemerkt hierzu, daß das Zentrum der Druse an einer Stelle den Kranz der palissadenartigen Aufsätze durchbricht und mit der äußeren Umgebung kommuniziert. De Bary beschreibt das Aktinomyceskorn als Hohlkörper mit dicker Wand und engem Innenraum; die Wand wird aus dichtgedrängten, reichlich verästelten Fäden aufgebaut, welche mit ihren Aesten senkrecht zur Oberfläche, also bei runder Drusenform radiär gerichtet sind und zum Teil in den Kolbenmantel hineinragen; der Innenraum des Hohlkörpers besitzt dünn liegende, reichlich verzweigte Fäden. J. Israël hält die Kolben für keinen integrierenden Bestandteil des Aktinomycesrasens. Ponfick und Bang dagegen fällt das Fehlen der Keulen in jungen Drusen auf, während Bargum, Heller, Roser, Petrow, Kubacki, Braun, v. Noorden, Müller, M. Wolff bestätigen, daß die Keulen in gewissen Aktinomycesdrusen fehlen oder nur spärlich vertreten waren.

Zur Veranschaulichung dieses histologischen Aufbaues der Aktinomycesdruse ist die an dünnen, gefärbten Schnitten vorzunehmende Untersuchung von jüngsten Aktinomycesrasen, welche in den erweichten Gewebsmassen vorkommen, sowie von ältesten Drusen erforderlich, um einen Einblick in die Uebergangsformen zu erhalten. Die ersten Stadien der Druse bilden ein von einem Punkte ausgehendes System von radiär angeordneten, kürzeren und längeren, soliden Fäden; besonders die kürzeren, inneren Fäden gehen fast von einem Punkte, dem Zentrum, aus und haben schon kurze Seitenäste; jedoch fehlen die Anschwellungen an diesen Fäden, sowie die Sporen; auch die nächst älteren Drusen besitzen ein dichteres inneres Fadengeflecht, während die längeren Fäden außen lockerer, aber ebenfalls radiär angeordnet sind. Die älteren Rasen haben bald ein runde, längliche oder schmale, langgestreckte bzw. plattgedrückte und häufig halbmondförmige Gestalt; bei letzterer nähern sich die beiden Enden des Bogens. Diese Bogenbildung besteht aus einem dicht verfilzten Fadengeflecht, welches durch eine in allen Richtungen erfolgende, ununterbrochene, dichotomische Teilung der Fäden und durch Sporenanhäufung entsteht. Von der konvexen, äußeren Seite dieser Pilzfäden streben vereinzelte oder in dichten Gruppen stehende Fäden peripherwärts; von der konkaven inneren Fläche der aus dicht ver-

filzten Fäden zusammengesetzten Bogenbildung gehen die Fäden viel spärlicher und regellos nach der Mitte hin. Die Druse ist also aus einem ungleichmäßig dichten, fädigen Zentrum mit nach außen ausstrahlenden Fäden gebildet, so daß die Aktinomycesdruse die Gestalt einer Hohlkugel aufweist, deren Mittelpunkt aus spärlichen, regellosen Fäden und deren Mantel aus dicht verfilzten Pilzfäden und



Fig. 2. Schnitt eines Kieferaktinomykoms des Rindes. ZEISS, Okul. 2, homog. Imm. $^1/_{12} = ^1/_{580}$. — Vorfärbung mit Bismarckbraun, Färbung nach GRAM mit Anilin-Methylviolett, Nachfärbung mit Eosin. Medianschnitt durch eine vollentwickelte Aktinomycesdruse (einer Hohlkugel mit Oeffnung vergleichbar). *a* Dichtes Fadengeflecht des Mantels (Keimlager). *b* Dünneres Fadenwerk des Hohlraumes, aus welchem das reichverzweigte Wurzellager (*c*) in das Gewebe hineinwächst. *d* Peripher ausstrahlende Fadenbüschel mit gut ausgeprägten Keulen, in welche hinein sich teils knopfförmig endende, teils verzweigte Fäden erstrecken. *e* Kürzere Fäden bezw. Stäbchen. *f* Sporoïde Körnerhaufen. Der Pilzrasen liegt in jungem Granulationsgewebe, aus Leukocyten, epitheloiden Zellen und großen oft mehrkernigen Zellen (Vorstufen von Riesenzellen *g*) bestehend.

Sporen — dem Keimlager der Aktinomycesdruse nach Boström — besteht.

Von diesem dichten Filzwerk bzw. Keimlager, welches stets die meisten Sporen enthält, strahlen dann die reichlich verzweigten, strahligen Fadenbüschel in radiärer Anordnung nach außen und an dieselben legen sich an der peripheren Oberfläche gegebenenfalls die Kolben an. Da die Enden der bogenförmigen Aktinomycesdruse sich nicht völlig berühren, so bleibt an dieser Stelle des Mantels eine Oeffnung, aus welcher ein reichlich verzweigtes Fadenwerk — das Wurzellager Boströms — von außen nach innen in das dichte Fadengeflecht des Kugelmantels sowie in das spärliche Fadengewirr der Mitte zieht, andererseits wächst das Wurzelgeflecht nach außen in das Gewebe hinein. Oft haben zwei dicht nebeneinander liegende Drusen ein gemeinschaftliches Wurzelgeflecht. Alle Drusenformationen können von den jüngsten bis zu den ältesten den Keulenbelag besitzen, doch kann derselbe ebenso oft fehlen. Die ältesten Drusenformen werden durch zunehmende Schrumpfung ganz klein, indem die Degeneration (Vergallertung) der Pilzfäden, welche infolge des Alters bzw. schlechter Ernährungsbedingungen eintritt, von der Peripherie nach dem Zentrum zu fortschreitet. Die degenerierten, abgestorbenen Fäden können verkalken, die Verkalkung vollzieht sich ebenfalls von der Peripherie nach der Mitte hin.

IV. Biologie des Aktinomyces.

Züchtungsversuche zur Erlangung von Reinkulturen des Aktinomyces wurden zuerst von Harz, Johne, J. Israël, Ponfick unternommen, jedoch infolge der Schwierigkeiten meist ohne positives Resultat. O. Israël und Kischensky fanden in dem schwach koagulierten Rinderserum einen geeigneten Nährboden. Affanassieff empfiehlt zur Anlegung von Kulturen reines Material, ohne Beimengung anderer Bakterien und Drusen ohne Kolbenbildung; die Angaben von Affanassieff bestätigen Protopopoff & Hammer; ferner erhielten Reinkulturen Domec, Mosselmann, Rossi Doria, Gasperini, Harbitz, Berestnew, Silberschmidt. Die meisten Verdienste um die Reinzüchtung des Aktinomyces gebühren namentlich Boström, M. Wolff & J. Israël, Berestnew; Boström hat gelehrt, daß nur das Anlegen vieler Kulturen, mindestens 50—80 auf einmal, zu positiven Ergebnissen führt. Dabei ist es notwendig, das möglichst frische Material keimfrei zu entnehmen und die Aktinomycesdrusen vor der Aussaat in einem sterilisierten Achatmörser oder zwischen Glasplatten zu zerdrücken, während man gleichzeitig verflüssigte Gelatine oder Bouillon zusetzt. Einmal ging bei den Versuchen Boströms von 85 so beschickten Gläsern nicht eine Aktinomyceskolonie auf, während in anderen Fällen von 50—60 Gläsern 4—5 reine Kolonien angingen. Boström legte von 11 Kieferaktinomykosefällen des Rindes 700 Einzelkulturen an und erzielte in 7 Fällen Wachstum, so zwar, daß 12 einzelne Kulturen aufgegangen waren. Nachdem einmal eine Stammkultur gewonnen ist, so ist die Weiterzüchtung von Aktinomyceskulturen leicht. — Die Uebertragung gelang auf Gelatine, Agar, Glyzerinagar, Blutserum, Kartoffeln, Wasser (aërob, Boström), ferner in Hühner- und Taubeneiern (anaërob, Wolff & Israël).

Sind in einer Gelatineplatte isolierte Kolonien des aëroben Aktinomyces Boström gewachsen, so sieht man am 5.—6. Tage ein kleines,

graues Pünktchen; später nimmt die Kolonie in der Mitte ein gelblich-trübes Aussehen an; wächst die Kolonie über die Oberfläche hinaus, so behält sie ein gleichmäßig grauweißes Aussehen. Hebt man eine reine Originalkolonie von der Gelatine- oder Agarplatte ab und verstreicht dieselbe auf schräg erstarrtem Blutserum, so wächst bei 37° C nach 24 Stunden auf der Oberfläche ein dünner, grauer, feuchtgallertiger Belag, welcher nach weiteren 24 Stunden dicker, trüber wird, und über die Oberfläche des Belages ragen knopfförmig weißliche Pünktchen hervor; die ältesten Kolonien, welche allmählich miteinander konfluieren, stellen stärker vorgewölbte Körnchen von knorpelartiger Härte dar, so daß die Oberfläche der Kultur unregelmäßig höckerig, runzelig und gefurcht aussieht. Nach 14 Tagen nimmt die Oberfläche der nunmehr trocken gewordenen Aktinomyceskultur im Zentrum der weißen Punkte eine gelbrötliche bis ziegelrote Farbe an, welche sich mit zunehmendem Alter der Kultur immer mehr ausbreitet. An der umgekehrten Kultur erkennt man an der unteren Fläche eine gleichmäßig gelbrote oder dunkelziegelrote Färbung derselben. Die isolierten Kolonien zeigen um die grauen, dann rötlichen Punkte herum einen schleierartigen, grauweißen Saum, welcher mit der Lupe betrachtet als aus feinsten Strahlenbüscheln bestehend erscheint. Die knorpelharten Körnchen selbst sitzen dem Nährboden so fest an, daß sie von demselben schwer ablösbar sind.

Auf Querschnitten von Kulturen, welche in absolutem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet wurden, wies Boström nach, daß das flach aufsitzende, knopfförmige Körnchen zwar auf dem Blutserum gewachsen war, aber gleichzeitig mit einem reichlich verzweigten, tief in den Nährboden hineingewucherten Wurzelgeflecht



Fig. 3. Sieben Monate alte Reinkultur des Aktinomycesstammes aus menschlicher Aktinomykose: Strichkultur auf Glyzerin-Leberagar, hellgelbe erhabene, am Rande wie leicht bereifte Knötchen enthaltend; infolge der Farbstoffbildung ist der Nährboden dunkel rostbraun. Nat. Größe.

von Pilzfäden weit ausstrahlte. Der nicht bewachsene Teil des Nährbodens und das Kondenswasser bleiben völlig klar und durchsichtig, so daß man schon an auftretenden Trübungen sofort Verunreinigungen erkennt. — Ein ganz ähnliches Wachstum zeigt der Aktinomyces auf Agar, Glyzerinagar, Leberagar und Gelatine. Verflüssigung der Ge-

latine tritt nach vielen Wochen erst ein, wobei jedoch dieselbe keine Trübung erleidet. In Stichkulturen zeigt sich zwar charakteristisches Oberflächen-, aber langsames Tiefenwachstum. Die Kultur stellt eine weißgraue, zackige, gekörnte Linie dar, welche an der Seite mit zarten Strahlenbüscheln besetzt ist.

In alkalischer Bouillon bilden sich zunächst kleine, graue Körnchen, welche zu membranösen gefalteten Rasen auswachsen; dabei bleibt die Bouillon stets klar.

Auf Kartoffeln ist das Wachstum viel langsamer; die aufschießenden, grauen Körnchen werden allmählich gelblich und dann weiß und bilden größere, dicke, runzelige, leisten- oder zapfenförmige, membranöse Wucherungen. Dieselben nehmen später gelbrötliche Farbentöne an. In ganz charakteristischer Weise wächst der Aktinomyces auch im sterilisierten Wasser, wobei namentlich die rötliche Färbung der Körnchen auffällt. In Milch findet körniges Wachstum und langsame Peptonisierung statt.

Der Boströmsche Strahlenpilz ist ein fakultativer Anaërobe; wenn schon derselbe bei Luftzutritt am üppigsten wächst, entwickelt er sich auch bei vollständigem Sauerstoffabschluß zu typischen Kulturen. Das Temperaturoptimum liegt zwischen 33 und 37° C.

Die einzelnen gefundenen Wuchsformen des Pilzes stellen solide Fäden mit reichlicher, echter Verzweigung, ferner einfache und verzweigte längere Fäden, sowie längere und kürzere Stäbchen dar, welche schließlich in nur mit Sporen erfüllte Fäden übergehen; diese sind häufig gewunden. Außerdem finden sich isolierte oder in Ketten oder Haufen angeordnete, lichtbrechende, sich mit Anilingentiana färbende Sporen. Alle diese Formen gehören nach Boström in auf- und absteigender Richtung in einen Formenkreis, indem sich aus den vielfach verzweigten, soliden Fäden die als Sporen zu deutenden Kokken bilden, und indem sich wieder aus den Sporen die reich verästelten, soliden Fäden entwickeln. Nach den Erfahrungen von M. Wolff & J. Israël ist jedoch die Sporennatur der mikrokokkenähnlichen Körperchen innerhalb und außerhalb der Pilzfäden nicht bewiesen, vielmehr betrachten dieselben die Sporenfrage als eine noch offene.

Härtet und schneidet man in Flüssigkeiten gezüchtete, isolierte Aktinomycesdrusen und untersucht man die Serienschnitte, so erkennt man diese Kolonien als Hohlkugeln, deren Zentrum nur aus spärlichen Fäden besteht und deren Kugelmantel eine Oeffnung besitzt, aus welcher das in Flüssigkeit tauchende Wurzelgeflecht wie bei der Aktinomycesdruse heraushängt. Auffällig dagegen ist, daß in künstlichen Nährböden die charakteristischen, großen Keulen nur selten und in den tiefsten Schichten vorkommen, während die primären, färbbaren Endanschwellungen häufig sind. Die Ursache scheint in den günstigen Ernährungsbedingungen begründet, welche degenerative Prozesse hintanhalten.

Die chemische Funktion des Pilzes anlangend, sind zweifellos die schichtenweise in die Pilzscheide erfolgende Gallertabscheidung und die Farbstoffbildung in den Körnchen und Kulturen Produkte chemischer Art; ob aber der Farbstoff wirklich ein eisenhaltiges Pigment darstellt, ist Vermutung. Als chemisches Produkt könnte man auch ein Ferment supponieren, welches in akuten Krankheitsfällen die heftige Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens veranlaßt und pyrogen wirkt, die Verflüssigung der Gewebe und die Auflösung der zelligen Elemente verursacht sowie die Milch und Gelatine peptonisiert. Biagi

wies in Kulturen ein marantisch wirkendes, endogenes Gift nach, während PONCET, LACOMME & THÉVENOT keine löslichen Toxine in Kulturen fanden.

Aus menschlicher wie tierischer Aktinomykose haben BOSTRÖM (ferner auch AFFANASSIEFF, ROSSI DORIA, DOMEC u. a.) Kulturen gewonnen, welche sich durch Fadenbildung, echte, recht- oder spitzwinklige Verzweigung, durch aërobes Wachstum auszeichneten, und mit diesen angestellte Tierversuche sind unschädlich geblieben.

Aus zwei menschlichen Aktinomykosefällen züchteten hingegen WOLFF & ISRAËL einen vom BOSTRÖMschen Aktinomyces ganz verschiedenen Pilz, welcher aërob nur kümmerlich, aber üppig unter anaëroben Kulturbedingungen gediehen ist. Auf Gelatine wuchs

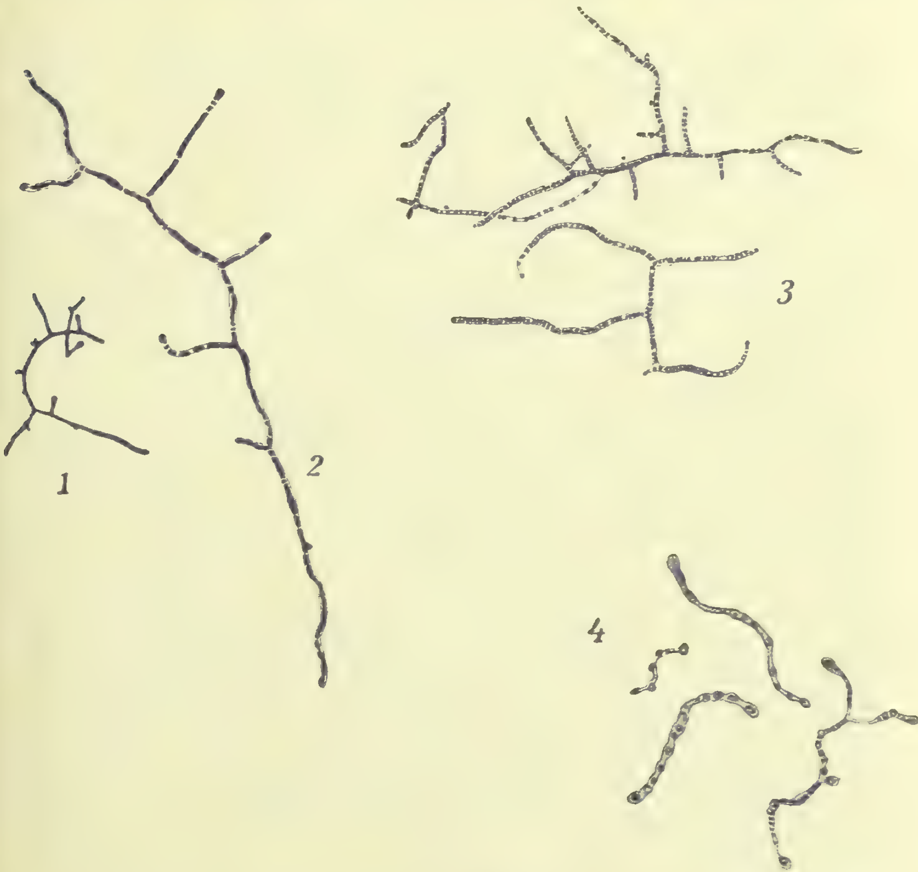


Fig. 4, 1—4. Verzweigte Aktinomycesfäden aus vier Wochen alten Blutserum- und Agarreinkulturen. Deckglaspräparate. Färbung nach GRAM mit Anilin-Methylviolett. ZEISS, Okul. 4, homog. Imm. $^1/_{12} = ^1/_{940}$. — 1 Verzweigter intensiv gefärbter Pilzfaden mit kleinen Endauftreibungen. 2 Langer verästelter Faden, in verschieden lange, durch die Pilzscheide zusammengehaltene Stäbchen geteilt, und mit knopfartigen Endanschwellungen und stellenweisen Auftreibungen im Verlaufe des Fadens. 3 Mannigfach verzweigte Fäden, deren Stäbchen durch weitere Teilungen in kleine sattgefärbte mikrokokkenähnliche Formen übergegangen sind. 4 Breitere, blaßgefärbte Fäden mit reichlichen blaßgefärbten Sporen und mit birnförmigen Auftreibungen infolge Vergallertung der Pilzscheide.

dieser Pilz nicht, da sein Optimum bei 35—37° C liegt. Am besten ist der Aktinomyces von Wolff & Israël in geimpften und wieder verschlossenen, frischen Hühner- oder Taubeneiern gewachsen, woselbst die gewöhnlichen Gewirre von verzweigten Fäden und Fadennetzen entstehen. Auf Agar bildete der Pilz Kurzstäbchen, bisweilen auch unverzweigte Fäden, dagegen nie Keulen oder Drusen. Mit diesen Reinkulturen des Pilzes erzeugten Wolff & Israël zum ersten Male durch intraperitoneale Inokulation auf Kaninchen und Meerschweinchen erbsen- bis pflaumengroße Aktinomykome, welche Körnchen, Drusen, Fäden und Keulen enthielten. Der aërobe Aktinomyces ist also mit Rücksicht auf seine verschiedenen, anders gestalteten kulturellen Merkmale (s. oben unter IV) nicht identisch, aber nahe verwandt.

Silberschmidt empfiehlt als Nährböden zur Züchtung des Aktinomyces Glyzerin- bezw. 1-proz. Traubenzuckeragar, 1-proz. Traubenzuckerbouillon, auch mit Zusatz von 10 Tropfen 1-proz. Lösung von Schwefelnatrium pro Röhrchen; ferner Blutserum, Gelatine, Kartoffeln; die Kulturen sollen aërob und anaërob gezüchtet werden.

V. Tenazität.

Gegen Eintrocknung sind die Aktinomyceskulturen sehr resistent, da selbst ein Jahr und darüber alte Kulturen nach gänzlicher Austrocknung bei weiteren Uebertragungen auf günstige Nährböden noch angingen. Nach Domec werden jedoch die Pilzfäden des aëroben Aktinomyces bovis durch eine Temperatur von 60° C schon binnen 5 Minuten ertötet, die Sporen desselben in der gleichen Zeit bei 75° C. Bérard & Nicolas fanden Aktinomycessporen sehr resistent; 6 Jahre lang aufbewahrte Sporen gaben noch üppige Vegetationen; die Aktinomycessporen werden nach diesen Forschern erst bei 80° C in 15 Minuten langer Einwirkung sowohl von trockener als feuchter Wärme abgetötet, dagegen alterierte 15 Minuten dauernde Einwirkung von 75° die Sporen nicht. Die Resistenz gegen Sonnenlicht verhielt sich so, daß die in Bouillon suspendierten Sporen bei starker Bestrahlung nach $6^1/_2$ Stunden ungeschädigt, aber nach $14^1/_2$-stündiger starker Bestrahlung abgetötet waren, wobei jedoch zu beachten ist, daß die Sporen vorher infolge der Wärme ausgekeimt waren; 238-stündige Einwirkung starker Sonnenstrahlen auf Sporen in trockenem Zustande veranlaßte keine Schädigung der Lebensfähigkeit. 5-proz. Karbolsäure ist unwirksam, Sublimatlösung 1:1000 ertötet die Sporen nach 5 Minuten (Liebmann). Ein Zusatz von 1 Prozent Jodkalium zum Nährboden hemmt nach Nocard das Wachstum des Pilzes nicht, während nach Rajewsky schon ein Jodkaligehalt von $^1/_2$ Proz. jede Entwickelung unterdrückt.

VI. Pathogenität.

Uebertragungversuche wurden von verschiedenen Autoren angestellt. Perroncito inokulierte zwei Rindern am Unterkiefer und Ohre erbsengroße Stückchen eines frischen Aktinomyceskornes; Rivolta impfte Kaninchen, Bollinger ein Kalb, Siedamgrotzky stellte Versuche an Schafen und Ziegen an, Ullmann an Hunden und Kaninchen, Bodamer an Hunden, Katzen und Kaninchen, Johne an Kälbern, an einer Kuh und an einem Pferde, indem er denselben in die Subcutis, Bauchhöhle und in das Euter frische, mit Wasser verriebene Aktinomycesherde einspritzte; Ponfick übertrug den Aktinomyces vom Rind auf sieben Kälber durch peritoneale, subkutane und intravenöse

Impfungen und verfütterte vom Rinde stammende Geschwulstmassen an Hunde, Kaninchen und Kälber. J. Israël übertrug den Strahlenpilz vom Menschen in die Bauchhöhle eines Kaninchens. Rotter hat zahlreiche Impfungen von 13 Fällen von Aktinomykose des Menschen auf Kälber, Schweine, Hunde, Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt. Hanau impfte Aktinomyceskörner in die vordere Augenkammer zweier Kaninchen ein. Boström experimentierte an Kälbern, Schweinen, Kaninchen und Meerschweinchen, indem er Aktinomycesdrusen des Menschen und Rindes auf den freigelegten Kieferknochen, in tief gelegene Muskelhöhlen (Schwein), in die Bauchhöhle (Kaninchen), in die vordere Augenkammer (Kaninchen) und in das Unterhautzellgewebe verimpfte. Wolf & Israël stellten an 23 Tieren Versuche an, wovon 22 Tiere mit Aktinomycesreinkulturen infiziert, während einem Tiere zum Kontrollversuch reine Agarstücke in die Bauchhöhle geimpft wurden; unter den 22 infizierten Tieren befanden sich 18 Kaninchen, 3 Meerschweinchen und 1 Hammel; 18 Tieren wurden Stücke zerschnittener Reinkulturen auf Agar, einem eine auf Eigelb gezüchtete Reinkultur des Aktinomyces in die Bauchhöhle einverleibt; ein Tier erhielt auf Agar gezüchtete Strahlenpilze mit Kochsalzlösung verrieben in die Leber eingespritzt; einem anderen war dieselbe Lösung, vermischt mit Staphylococcus aureus in gleicher Weise injiziert, und einem Tier wurden Stücke eines durch Impfung experimentell erzeugten Tumors in die Bauchhöhle eingebracht. Mertens übertrug mit Erfolg Aktinomyceskulturen in die Augen von Kaninchen.

Die meisten dieser Autoren haben die Resultate der künstlichen Uebertragungen selbst für erfolglos erklärt, während andererseits Johne, Ponfick, Rotter, Hanau, Wolff & Israël und Mertens über positive Erfolge berichten. Wright beobachtete in den lokalen Abszessen und Geschwülsten auch Kolbenbildung an den Fäden. Boström zeigte an zahlreichen eigenen Versuchen, daß wohl lokale Veränderungen entzündlich-granulöser Natur infolge der Verimpfung des Aktinomyces entstehen, daß aber dieselben nur im Rahmen von demarkierenden, die Fremdkörper (Pilzkörner) umwachsenden Wucherungen zustande kommen, während die übertragenen Aktinomycesdrusen sich zu Wachstum oder Vermehrung nicht anschicken, sondern die Pilze sterben ab, degenerieren und verlieren ihre Färbbarkeit. Ein Uebertragen der kultivierten Pilze auf Tiere war ebenso erfolglos, wie jenes von kranken Zerfallsprodukten; Boström glaubt jedoch an ein Gelingen der Uebertragung, wenn mit dem Pilze durchwachsene, pflanzliche Fremdkörper in den Tierkörper eingeführt würden.

Demgegenüber behaupten Wolff & Israël ausdrücklich, durch ihre Impfversuche mit Reinkulturen des anaëroben Aktinomyces positiv gelungene Resultate erzielt zu haben, da durch die intraperitoneale Inokulation bei Kaninchen und Meerschweinchen erbsen- bis pflaumengroße Aktinomykome entstanden; aus der Impfaktinomykose haben Wolff & Israël die typischen Drusen mit verzweigten Fäden und Keulen nachgewiesen. Diese Drusen fanden W. & I. nach Rückimpfung auf Agar lebensfähig, und sie konnten dieselben mit Erfolg weiterimpfen; in allen Impftumoren waren die Pilze färbbar. Indessen verliefen alle diese Fälle gutartig, bei keinem kam es zur Ausbildung progredienter*) Veränderungen, wie sie im Gefolge der

*) Später demonstrierte M. Wolff in der Berl. med. Gesellschaft (s. Verhdl. 1895, S. 58) einen Fall, in dem es ihm allerdings auch noch gelungen war, in analoger Weise, wie bei der menschlichen aktinomykotischen Infektion des Intestinaltractus, ein Fortschreiten der Aktinomykose auf die Leber — einen pflaumengroßen charakteristischen Tumor im Gewebe der Leber — bei einem Meerschweinchen nach Impfung einer Reinkultur in die Bauchhöhle, zu produzieren. Das Tier war $1^1/_2$ Jahr nach der Impfung gestorben.

spontanen Aktinomykose auftreten; ähnliche Knoten können, wie erwähnt, sich an serösen Häuten auch um Fremdkörper herum (als welcher der Pilz wirkt) entstehen. Immerhin weist die verschiedene pathogene Wirkung der Aktinomycesstämme auf das Vorkommen mehrerer Varietäten des Erregers hin und bleibt noch das Hauptkriterium, der Beweis für die Pathogenität des Pilzes bzw. die einwandsfreie Erzeugung typischer Impfaktinomykose durch Reinkulturen zu erbringen übrig; es sind daher infolge der divergierenden Ansichten der Autoren sowie mangels entscheidender und beweisender Uebertragungsversuche neue Untersuchungen über diese Verhältnisse der Aktinomykose erforderlich.

VII. Verbreitung des Aktinomyces im Gewebe.

Wie verbreitet sich der Aktinomyces im Gewebe? Bang hält die über die Drusenoberfläche hinausgewachsenen Pilzfäden für den Anlaß neuer Kolonien und Fischer nimmt eine Verschleppung durch Leukocyten an. Babes fand in Schnitten häufig einfache und verzweigte Fäden in großen, gewöhnlich kernlosen Zellen eingeschlossen. Jedenfalls erfolgt die erste Anlage der Aktinomyceskolonie von entwickelten, alten Drusen aus; die über die Kolonie hinaus wuchernden Fäden setzen Sporen ab, oder es löst sich ein Teil der Fäden von der Drusenoberfläche oder dem Wurzellager ab und bildet in der Umgebung eine neue Kolonie; es befinden sich in der Nähe einer Druse oft massenhaft Sporen, isolierte Stäbchen und längere verzweigte Fäden; dieselben werden von Leukocyten aufgenommen und verschleppt, so daß an entfernteren Stellen neue Drusen entstehen, was durch Boström nachgewiesen wurde. Die Zellen sind nämlich durch Aufquellung meist größer, ebenso deren Kern, welcher bläschenförmig und oftmals nach einem Pole verschoben ist; in den Zellen befinden sich häufig ein oder zwei verschieden lange Stäbchen, welche leicht gebogen oder geknickt erscheinen; die Fäden sind dicht oder locker und nicht selten verzweigt in die vergrößerte Zelle eingelagert, deren Kern unversehrt oder zugrunde gegangen ist. Unter fortschreitender Nekrose des Zellprotoplasmas und Zellkernes werden die Pilzfäden frei und entwickeln sich zu einer regelrechten Aktinomyceskolonie in typischer Anordnung der Fäden.

VIII. Natürliche Infektion bei Menschen und Tieren.

Die eigenartige Entstehung der aktinomykotischen Prozesse veranlaßte berufene Forscher, die ätiologischen Momente der Aktinomykose zu ergründen; so referiert Claus über die in Bayern aufgetretenen Aktinomykosefälle des Rindes nach ihrer geographischen Verbreitung. Imminger stellte fest, daß in Bayern die Aktinomykose des Rindes am häufigsten in der Oberpfalz und dem angrenzenden Oberfranken vorkommt. Davaine beobachtete die Aktinomykose des Rindes auf sumpfiger Gegend. Roger sah die Aktinomykose vornehmlich in nassen Jahrgängen, in trockenen Jahren namentlich auf feuchtem, moorigem Terrain und hält infiziertes Heu oder harte Halme für geeignet, sich in das Zahnfleisch einzubohren und Entwickelung des Pilzes hervorzurufen. Es erscheinen also Pflanzen von versumpften Gebieten vornehmlich von Aktinomycespilzen befallen. Interessante Beobachtungen machten im Jahre 1884 in Dänemark Bang & Jensen

über enzootisches Auftreten der Aktinomykose unter den Rindern und Schweinen; nach unvollkommener Trockenlegung eines Meerbusens traten häufige Ueberschwemmungen der bepflanzten dänischen Küstengegend auf und im folgenden Herbst und Winter 1880 dezimierte die Aktinomykose wie eine heftige Seuche die Rinderbestände, welche mit der auf jenem neu kultivierten Boden des Ueberschwemmungsgebietes eingeholten Gerste gefüttert wurden; wahrscheinlich gelangten die Pilze mit dem dürren Getreide in die Gewebe der Rinder hinein, indem sich starre Pflanzenfasern, meist Grannen verschiedener Gräser in den oberen Verdauungswegen einbohrten; insbesondere aber vermag die Gerste mit ihren spitzen Grannen leicht einzudringen und begünstigte Verletzungen zu setzen, was beim Zahnwechsel infolge des gelockerten Zahnfleisches sowie im Verlaufe der Aphthenseuche (Faletti) sehr leicht möglich ist; in der Tat beobachteten Roger, Imminger, Schonten die Infektion vornehmlich beim Zahnwechsel und bei Trockenfütterung. Nach Nicolaus tritt die Aktinomykose im gerstenreichen Schlesien häufig auf, und zwar weil daselbst viel Gerstenstroh und namentlich Gerstenspreu ohne voraufgegangenes Dämpfen oder Brühen gefüttert wird.

Mit dieser Tatsache stimmt die zuerst von Johne im Jahre 1882 gemachte Beobachtung, daß in den meisten Tonsillen gesunder Schweine Gerstengrannen stecken, und daß letztere an der Oberfläche oder an den nach außen gerichteten Pflanzenhaaren fast ausnahmslos dicht mit Strahlenpilzen besetzt waren, weshalb Johne mit Recht die Aktinomykose der Haustiere auf eine Infektion mit infizierten Pflanzenpartikeln zurückführt. Dieselben besitzen an ihrer dornigen und stacheligen Oberhaut eine nach außen und oben gerichtete Behaarung (Widerhaken), so daß sie mit ihrem zentralen Ende voraus leicht vermittelst der Muskelkontraktionen in die Drüsenmündungen und noch tiefer eindringen, aber nicht mehr zurückweichen; diese Grannen wirken nachgerade als Impfnadeln und können zwischen Zahn und Zahnfleisch tief in die Alveolen bis auf die Spongiosa des Knochens und durch die Haut sowie Schleimhäute bis tief in die Gewebe vordringen.

Boström untersuchte in dieser Richtung 32 Aktinomykosefälle des Ober- und Unterkiefers vom Rind und fand fast regelmäßig, daß zwischen Zähnen und



Fig. 5. Mit Aktinomycesrasen dichtbesetzte Granne, mitten aus dem traubenförmigen Agglomerat von linsengroßen, im Querwulst der Zunge eines Ochsen gelegenen Aktinomycesknötchen. Zeiss, Okul. 2, Objekt. D = $^{1}/_{220}$.

Zahnfleisch Grannen tief und fest eingehakt waren; dieselben saßen aber auch sehr häufig in den in die Mundhöhle durchgebrochenen aktinomykotischen Herden und innerhalb dieser, sowie in den tiefsten Knochenwucherungen; die Getreidegrannen waren in reichlicher Menge mit Pilzen besetzt und wahrscheinlich infizieren sich die Tiere immer von neuem; noch konstanter als an den Kiefern kommen zentral gelegene, mit Aktinomycesdrusen besetzte Gerstengrannen in aktinomykotischen Wucherungen der Zunge vor (Piana, Boström); ebenso entstehen wohl die aktinomykotischen Wucherungen in der Haut der Rinder durch Getreidegrannen, welche beim Reiben und Scheuern der Tiere an den Futterständen, sowie beim Weiden auf den Stoppelfeldern usw. in die Haut, an den Lippen, Füßen usw. eingespießt werden.

Bang wies nach, daß der Strahlenpilz an Getreidekorn und Stroh sehr gut gedeiht, namentlich an Gerste; nach Brazzola wachsen Strahlenpilze besonders gut auf Mauergerste. In getrockneten Getreidegrannen kann derselbe erwiesenermaßen ein Jahr und länger entwickelungsfähig bleiben. Weitere Aufklärung der Entwickelung des Strahlenpilzes brachten die Untersuchungen Liebmanns, welcher in Blumentöpfen befindliche Erde mit Pilzkulturen infizierte und dann Bohnen, Roggen und Gerste einsäete; die Körner keimten normaliter aus, wobei durch die mikroskopische Untersuchung und das Kulturverfahren Strahlenpilze in verschiedenen Teilen der Pflanzen nachgewiesen wurden. Indessen gelang es bisher nicht, den Aktinomyces auf der im Freien gewachsenen Gerste festzustellen, in deren Luftkanälen des Strohes der Pilz wächst.

Nur in den letzteren erfolgt nach Boström die Vermehrung und Entwickelung des Strahlenpilzes, und zwar, nachdem die reife Grasfrucht eingetrocknet und die in der Mitte der Grannen gelegenen Lufträume durch Spaltöffnungen der Epidermis mit der Außenwelt in Beziehung getreten sind; durch dieselben dringt der Pilz von außen her ein, um sich durch Sporenbildung weiter zu entwickeln, während auf frischen Getreidegrannen der Pilz nicht gefunden wurde, und auch an der Oberfläche trockener Grannen fanden sich keine Drusen, trotzdem es fast regelmäßig gelang, mit solchen Grannen, welche eben die Pilzkeime in ihren Lufträumen beherbergen, Infektionen mit Aktinomykose zu erzeugen. Nach Kosark beginnt schon 4 Tage nach dem Einführen von Grannen in die Unterhaut die Entwickelung der Pilzdrusen, und nach 3—4 Wochen zeigen sich die Grannen, welche aus der Wunde genommen wurden, mit Aktinomycesrasen besetzt.

Dagegen hat Berestnew die Strahlenpilze zuerst außerhalb des tierischen bzw. menschlichen Körpers an trockenen Gräsern nachgewiesen, indem er Heu, Aehren oder Stroh mit sterilisiertem Wasser anfeuchtete und in eine mit sterilisiertem, befeuchtetem Sand gefüllte, große Doppelschale einspießte; bei Thermostatwärme waren an jedem Hälmchen in einigen Tagen weißliche, pulverisierter Kreide ähnliche Vegetationen zu sehen, welche aus Pilzsporen und ramifizierten Fäden bestanden. Da auf gewissen Strohhalmen noch andere Schimmelpilze wachsen, so entfernt man täglich dieselben, worauf es dann nach $1^1/_2$ bis 2 Wochen gelingt, einige lediglich mit Vegetationen von Strahlenpilzen bedeckte Hälmchen zu gewinnen. Durch Plattenzüchtung isolierte auf diese Weise Berestnew mehrere Aktinomycesvarietäten: Actinomyces graminearum I und II, Actin. cinereus, niger, aromaticus, albidofuscus, violaceus. Andererseits gelang auch die Uebertragung der Strahlenpilze aus gewöhnlichen künstlichen Nährböden auf sterilisierte, feuchte Aehren, Stroh, Heu usw., auf welchen die

übergeimpften Strahlenpilze in Form einer weißen, kreideartigen Membran gediehen.

Da die Aktinomykose beim Menschen in ähnlicher Weise wie bei Rindern auftritt, so war von vornherein für beide derselbe Infektionsmodus zu vermuten. Daß nun die Invasion des Strahlenpilzes in den menschlichen Körper ebenso wie bei Tieren durch Getreidegrannen vermittelt wird, hat Boström durch seine äußerst mühsamen Untersuchungen an den Serienschnitten von fünf Aktinomykosefällen an Menschen sichergestellt, indem er in jenen den Zusammenhang des Eindringens der Gerstengrannen mit der Infektion des Gewebes nachwies. Von diesen fünf zu Serienschnitten aufgearbeiteten, aktinomykotischen Geschwülsten gelang ihm allemal in höchst charakteristischer Weise die Feststellung von Grannenteilen; dabei fand Boström in den jüngsten Geschwulstteilen das oft nur 0,9 mm lange Grannenstück von Leukocyten und Granulationsgewebe umgeben und allseitig von Pilzfäden und Kolonien umsponnen. Das hauptsächlichste Depot der Pilzsporen stellen demnach die als Nahrungsmittel dienenden Pflanzen, namentlich Aehren, Grannen, Stroh, Heu, Erde, Milch und Mehl, an welchen die Pilzkeime haften und gelegentlich mit denselben in den Körper eindringen. Die eingedrungenen Grannen selbst werden durch das lebende Gewebe allmählich mazeriert und angefressen und können nach einiger Zeit völlig verschwinden.

Diesen beweisenden Behauptungen Boströms, daß die meisten Aktinomykosen durch Einwanderung von pilzbesetzten Gerstengrannen entstehen, reden Beobachtungen von Soltmann & Bertha das Wort: ersterer sah bei einem 11-jährigen Knaben, welcher zufällig eine Aehre von Hordeum murinum verschluckte, typische Aktinomykose entstehen. Bertha berichtet über einen Fall, in welchem ein 52-jähriger Tagelöhner eine in den Trinkkrug gefallene Kornährengranne von $1^1/_2$ cm Länge verschluckt hatte, die ihm im Pharynx stecken blieb; sechs Wochen darauf bildete sich typische Aktinomykose aus. In zwei weiteren Fällen fand Bertha die Aktinomykose an den Händen lokalisiert; das eine Mal entstand durch Druck an der Sichel eine Blase auf dem Daumenballen und in dem haselnußgroßen Herde fanden sich Aktinomycesdrusen; das andere Mal entwickelte sich während des Getreidedreschens auf dem Handrücken ein kleines Knötchen mit kleinen Fisteln in der Umgebung, aus welchen sich Eiter mit Aktinomyceskörnchen entleerte. Lunow erwähnt von einer 24-jährigen Hebammenschülerin, daß sie ein Stück Stroh, welches im Halse stecken blieb, verschluckt habe, worauf sich verschiedene Abszesse und Fisteln mit Aktinomycesdrusen enthaltendem Eiter bildeten. Schartau bemerkt, daß ein 24-jähriger Arbeiter beim Gerstendreschen ein Korn mit Granne zerkaute, wobei ihm ein Stück derselben in die Zunge eindrang; es entstand ein erbsengroßer Tumor, welcher das reichlich mit Strahlenpilzen um- und durchwachsene Grannenstück beherbergte. In einer Reihe anderer Fälle von Münch, Hochenegg, Brenner, Tilanuss und Boström wird angegeben, daß die Patienten Getreidehalme, Aehren, Blätter, Getreidekörner zu kauen pflegten. Demgegenüber muß betont werden, daß nicht jede in lebendes Gewebe gelangende Granne Aktinomykose zu veranlassen braucht; andererseits vermag wohl jeder pilzbesetzte Fremdkörper Aktinomykose zu erzeugen; so berichtet Müller über einen Fall von primärer Hautaktinomykose einer 23-jährigen Person, welche sich zwei Jahre vorher beim Putzen des tannenen Stubenbodens einen Holzsplitter in die rechte Hohlhand stieß; zwar wurde der Splitter gleich extrahiert, allein ein zurückgebliebener Teil verursachte Aktinomykose, indem derselbe bei der mikroskopischen Untersuchung mit dem Strahlenpilz durchwuchert befunden wurde. J. Israël sah nach Verschlucken eines Zahnteiles

Aktinomykose in der Lunge entstehen. Den von J. Israël supponierten, direkten ätiologischen Zusammenhang kariöser Zähne mit der Aktinomycesinfektion des Menschen — kariöse Zähne sollen bekanntlich die Brutstätte für den Pilz abgeben — bezweifelt Boström, da die Aktinomykose im Vergleiche zur ungeheueren Verbreitung der Zahnkaries eine viel zu seltene Krankheit sei, obwohl Boström eine gelegentlich zu konstatierende Beziehung der Zahnkaries mit einer aktinomykotischen Erkrankung keineswegs in völlige Abrede stellt. Doch steht nach neueren Beobachtungen (Lohmann) außer Zweifel, daß aktinomykotische Infektionen beim Menschen häufig durch kariöse Zähne und durch die Tonsillen entstehen.

Daß der Aktinomyces schon vor der Infektion im Innern der Granne, in den Lufträumen derselben gesessen haben muß und letztere nicht erst in der Mundhöhle infiziert wurde, wird durch das Zurücklegen größerer Strecken seitens der sich einbohrenden Granne, ohne daß eine Pilzentwickelung innerhalb des durchwanderten Gewebes statthat, bewiesen; ebenso beginnt dann erst eine Aussaat des Pilzes, wenn dieser die Lufträume gesprengt und die Grannenwand zerstört hat, um in die Gewebselemente der Umgebung einzudringen.

Der Tatsache, daß die Getreidearten bei der Entstehung der Aktinomykose eine Rolle spielen, redet auch jene Feststellung das Wort, nach welcher die Erkrankungsfälle sich im Anschlusse an die Getreideernte häufen; zu dieser Zeit wird das Getreide trocken, reif und geeignet, die supponierten Verletzungen hervorzubringen. Unter 84 von Boström zusammengestellten Fällen fiel der Beginn der Erkrankungen, d. h. die Zeit der Infektion, 60mal, d. h. in 77 Proz. auf die Zeit vom August bis Januar; 19mal, d. h. in 23 Proz. auf die Zeit vom Februar bis Juli. Werden zur ersteren Periode die Monate Juni und Juli, in welchen unter Umständen auch schon eine solche Möglichkeit gegeben ist, hinzugerechnet, so wächst die Verhältniszahl auf 89 Proz. Porauer fand die Zungenaktinomykose in den Wintermonaten in 33 Proz., in den Sommermonaten hingegen nur in 16 Proz. der geschlachteten Rinder; die nach den Jahreszeiten verschiedene Prozentzahl erklärt auch dieser Autor als mit der Trockenfütterung zusammenhängend, welche das Zustandekommen der Infektion begünstigt. Damit stimmen auch die Angaben, welche bisher hinsichtlich der Aktinomykose der Rinder gemacht wurden, überein (Imminger, Claus). Zu demselben Resultate gelangte Breuer, welcher zu Ende des Winters und zu Beginn des Frühjahres die Zungenaktinomykose bei 33 Proz. der in Budapest geschlachteten Rinder nachwies, während im Laufe des Sommers bei Grünfütterung derselben kaum 16 Proz. erkrankt waren. Auffallend ist ferner, daß dieser Autor die Zungenaktinomykose nie bei Tieren unter zwei Jahren sah; auch bei 2—3-jährigen Rindern kam das Leiden nur vereinzelt vor, während die Erkrankungsziffer späterhin derart zunahm, daß im Alter von 8—10 Jahren die meisten Rinder, namentlich solche ungarischer Rasse, befallen waren. Jedenfalls wäre für die weitere Aufklärung der Pathogenese von hohem Interesse, wenn nach diesen Gesichtspunkten umfangreiche Beobachtungen angestellt würden.

Eine Infektion mit der Atmungsluft ist bei primärer Lungenaktinomykose anzunehmen. Durch die unverletzte Haut dringt der Erreger nicht ein, während Verletzungen derselben, wie Kastrationswunden bei Pferden, Schweinen, Rindern hierzu oft Anlaß geben. Gooch beobachtete Aktinomykoseinfektion öfters nach dem Haarseil-

legen bei Rindern, Liénaux nach dem Pansenstich. Aber auch durch die Strichöffnung des Euters dringt der Strahlenpilz bis in die tieferen Milchkanäle mit nachfolgender Euteraktinomykose, besonders beim Schweine ein.

Im Hinblick auf die Ansteckung durch die Darmwand ist bekannt, daß die Pflanzenfasern den Magendarmkanal unversehrt passieren können und der Aktinomyces selbst nimmt durch die Einwirkung der Verdauungssäfte keinen Schaden. Eine pilzbesetzte Pflanzenfaser kann daher leicht in den Darm gelangen, sich namentlich im Dickdarme, von welchem besonders die Flexuren und der Wurmfortsatz des Blinddarms heimgesucht werden, festkeilen und kann durch die Schleimhaut hindurch in die tiefere Darmwand gelangen. Illich wies in einem Falle als Ursache einer mit Perforation nach außen endenden aktinomykotischen Typhlitis eine Getreidegranne nach. Dagegen scheinen nach Abschlucken aktinomykotischen Eiters die Pilzdrusen durch den Magensaft meist vernichtet zu werden.

Gegen die allgemein als richtig anerkannte Auffassung des Aktinomyces als Saprophyten bzw. fakultativen Parasiten wendet sich Wright, nach welchem der Erreger der Aktinomykose des Menschen und der Tiere ein obligater Parasit ist, der ständig im Darm vegetiere und durch gelegentliche Verletzungen der Schleimhaut und Haut eindringe, und zwar gerade durch die von Fremdkörpern geschaffenen Eintrittspforten; vom echten Aktinomyces seien die im Freien vorkommenden saprophytischen Strahlenpilze zu unterscheiden.

IX. Die Frage der Kontagiosität der Aktinomykose.

Von hervorragender Bedeutung für die praktische Fleischhygiene ist die Frage, ob die Aktinomykose von kranken Tieren auf Menschen übertragbar ist. Ein einwandsfreier Fall von Ansteckung des Menschen durch aktinomykotische Rinder ist bis jetzt nicht beobachtet worden und ebensowenig ist dieser Infektionsmodus wahrscheinlich. Bei den auffälligen Erkrankungsherden der Tiere können ferner die befallenen Körperteile leicht vom Genusse ausgeschlossen werden, außerdem scheint der Pilz gegen die höhere Temperatur der Fleischzubereitung wenig widerstandsfähig; jedoch könnte vielleicht der Verkehr mit kranken Tieren eine Infektion bei den betreffenden Menschen bewirken. Im ganzen sind derartige Fälle nur vereinzelt (O'Neill, v. Bergmann) berichtet worden. Mackel führte zwei Fälle von Aktinomykose des Menschen an, bei denen nach Ansicht desselben eine direkte Uebertragung stattfand. Ebenso wurde das Uebertreten der Krankheit von einem Tier auf das andere sehr selten (Pröger, Lüpke) beobachtet. Dagegen hat Salmon zwischen aktinomykotische Rinder 21 gesunde eingestellt, von welch letzteren nach Verlauf von vier Monaten kein einziges, weder lebend noch geschlachtet, eine aktinomykotische Veränderung zeigte.

Von Koranyi wird die seitens Baracz (Przegl. Lekarski, Bd. 23, 1888) erwähnte Uebertragung der Aktinomykose von Mensch zu Mensch stark bezweifelt; Baracz behauptet nämlich, daß ein an Aktinomykose erkrankter Kutscher durch Küssen seine Braut angesteckt habe. Des weitern wurde von Bollinger die Milch von Kühen beschuldigt, Träger des Ansteckungsstoffes für die Uebertragung vom Tier auf den Menschen zu sein; was jedoch unbegründet erscheint, vielmehr infizieren sich Mensch und Tier, wie Boström klassisch dargetan, aus ein und derselben Quelle, nämlich durch Invasion des Strahlenpilzes vermittelst Getreidegrannen. Friedberger & Fröhner nehmen als wahrscheinlich an, daß der Aktinomyces nur in dem mit den Getreidegrannen zusammenhängenden Entwickelungsstadium pathogen wirke, daß er aber, einmal in den tierischen Körper eingedrungen, nicht mehr übertragungsfähig sei. Diese Ansicht weist Johne als offenbar unzutreffend zurück, indem unter solchen Umständen die tatsächlich vorkommende metastatische Ausbreitung der Aktinomykose nicht denkbar wäre.

Nach dieser Zusammenstellung der gesamten ätiologischen Erfahrungen handelt es sich bei Menschen und Tieren um eine bei beiden gemeinschaftlich von pilzbefallenen Pflanzen oder pflanzlichen Teilen ausgehende Infektion; eine anderweitige Infektion ist jedenfalls zu den Seltenheiten zu rechnen. Alter und Geschlecht üben hinsichtlich der Empfänglichkeit des Menschen für Aktinomykose nur geringen Einfluß aus. Die bisher veröffentlichten Fälle verteilen sich nach Korányi auf das Alter vom 5. bis zum 77. Jahre; am häufigsten kommt die Krankheit zwischen dem 20. und 30. Jahre vor.

Unter 357 von Hutyra zusammengestellten Krankheitsfällen kommen vor im Alter:

von 5—9	Jahren	7	Fälle
„ 10—19	„	44	„
„ 20—29	„	118	„
„ 30—39	„	78	„
„ 40—49	„	54	„
über 50 Jahre		56	„

Männer erkrankten häufiger als Frauen (abgesehen von dem Alter unter 10 Jahren); es entfielen von der obigen Zahl 248 auf Männer, 109 auf Frauen, was mit der geschilderten Art der Infektion übereinstimmt; Kinder hingegen werden selten befallen.

X. Epidemiologie und seuchenhaftes Auftreten.

Die Aktinomykose ist bis jetzt beim Menschen, beim Rind, Pferd, Esel, Schwein, Schaf, Hirsch, Reh, beim Elefanten, bei Hund und Katze beobachtet worden. In erster Linie ist das Rind für die Krankheit empfänglich, bei Schweinen kommt sie schon viel weniger und bei den übrigen Tieren sehr selten vor; nach Schonten erkranken in den Niederlanden Ziegen ziemlich oft. Bei jungen Rindern kommen Aktinomykome im Rachen häufiger, bei älteren Rindern aber Aktinomykose der Zunge hauptsächlich vor.

Das Auftreten der Aktinomykose beim Rinde ist gewöhnlich ein sporadisches, seltener ein enzootisches; ein seuchenhaftes Vorkommen hat Imminger, wie schon oben erwähnt, in der Oberpfalz und dem angrenzenden Oberfranken beobachtet; derselbe behandelte in der bayerischen Oberpfalz jährlich über 100 Fälle von Rinderaktinomykose; Claus hat 105 Fälle beobachtet. Nach den von Mitteldorf angestellten Untersuchungen über die geographische Verbreitung der Aktinomykose des Rindes in Bayern kommt dieselbe am meisten in sumpfigen, moorigen Gegenden, in Ueberschwemmungsgebieten vor; auf dem platten Lande ist bei Strohfütterung der Rinder die Krankheit häufiger als auf den Alpen, wo Heu und Oehmd gefüttert wurden. Das Vorkommen der Aktinomykose beläuft sich in einzelnen Bezirken bei Rindern auf 6 Proz. (Bezirk Nabburg, Oberpfalz) und auf 12 Proz. (Schweinfurt, Unterfranken). In Bayern wurden im Jahre 1900 im ganzen 3608 Fälle von Aktinomykose beim Rinde, 9 Fälle beim Pferde und 4 beim Schweine beobachtet.

In Westpreußen tritt nach Preusse die Krankheit namentlich bei Elbing und Marienburg seuchenhaft auf; er fand in den betroffenen Ortschaften 20 Proz. aller Rinder erkrankt. Interessant ist die Beobachtung Schulzes, welcher Rinder in bestimmten Ställen regelmäßig an Aktinomykose erkranken sah; in einer Wirtschaft des Kreises Bernburg waren von 30 Stieren 27 erkrankt. Kurze Zeit darauf kamen wieder 25 Stiere in den Stall, von welchen wieder 16 erkrank-

ten, obwohl der Stall desinfiziert war. Mit demselben Transport waren noch 12 andere Stiere gekommen, welche zwar dasselbe Futter erhielten, aber in einem anderen Gehöfte eingestellt wurden und gesund blieben. Auch PRIETSCH beobachtete in einem Stalle bei drei Rindern ausgebreitete Aktinomykose; ursächlich wurde hierbei das von staubigen Wiesen geerntete Futter beschuldigt. JANZON beobachtete gehäuftes Auftreten der aktinomykotischen Kehlkopfangina, namentlich bei Kühen, welche fieberlos und schmerzlos verlief, bis sich Atemnot und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einstellten. In einer Ortschaft des Königreiches Sachsen beobachtete PRIETSCH bei den Rindern mehrerer Gehöfte ein seuchenhaftes Auftreten der Aktinomykose. Die Rinder wurden mit der auf einem Hange gepflanzten Gerste gefüttert, an deren Grannen Aktinomycesrasen verschiedentlich nachgewiesen werden konnten.

EHRHARDT ermittelte unter den in der externen Klinik während der Jahre 1888—1895 behandelten Rindern in der Umgebung von Zürich 0,12—0,62 Proz. aktinomykotische; am häufigsten war die Zungenaktinomykose. NELHIEBEL schildert ein bei Rindern seuchenhaftes Auftreten der Aktinomykose in Oesterreich, wobei sich nach 14 Tagen bei 14 Rindern walnußgroße Geschwülste am Kopfe und Hals (Triel) und in einem Falle auch noch am rechten hinteren Schienbein drei faustgroße Knoten bildeten. Rußland wird besonders häufig von Aktinomykose heimgesucht; so sind nach OSKOLKOW in Moskau 2,5—5,5 Proz. der gesamten Schlachttiere mit Aktinomykose behaftet. In Nordamerika ist die Seuche nach BARRET hauptsächlich in Kanada, und zwar in ca. 2 Proz. verbreitet, während sich im übrigen Nordamerika die Prozentziffer nach SALMON bloß auf 0,2 Proz. beläuft. Dagegen sind von 7974 aktinomykoseverdächtigen, 1896/97 in Chicago geschlachteten Rindern allein 1050 Stück als ungenießbar wegen Aktinomykose verworfen worden. Das Vorkommen der Aktinomykosis unter den Haustieren in den Niederlanden beschrieb SCHONTEN, wonach die Krankheit in Groningen $2^1/_2$ Prom., in Friesland 1 Prom., in Dreute $^1/_2$ Prom., in Overysel $^5/_9$ Prom., in Gelderland $^4/_7$ Prom., in Utrecht $^1/_3$ Prom., in Nordholland $1^1/_2$ Prom., in Südholland 3 Prom., in Seeland $^1/_{10}$ Prom., in Nordbrabant $^1/_8$ Prom. und in Limburg $^1/_4$ Prom. und vom ganzen Viehbestand 1 Prom. befallen hatte. Die Krankheit stellte sich vorwiegend vom August bis zum Februar ein. Im Niltale von Aegypten berechnete PIOT die Zahl der aktinomykotischen Rinder auf 3 Proz. In Frankreich kommt die Krankheit nach CADIOT selten vor. PELETTI dagegen beobachtete in Italien die Aktinomykose sehr gehäuft und namentlich im Anschluß an voraufgegangene Maul- und Klauenseuche, weshalb derselbe die Geschwüre auf der Maulschleimhaut mit der Entstehung des Aktinomykose in ursächliche Beziehung bringt, eine Beobachtung, welche auch NEUWIRTH bestätigen konnte. Nach einer Darstellung von VENNERHOLM wurden in den Jahren 1890/92 in Schweden 3560 Aktinomykosefälle beobachtet, wovon 626 Tiere starben. In Dänemark sahen BANG & JENSEN die Aktinomykose seuchenhaft auftreten, wobei vornehmlich die Weichteile des Kopfes und Halses befallen waren; NYSTRÖM berichtet über ein seuchenhaftes Auftreten der Aktinomykose bei Jungrindern, welche auf einer Wiese gemeinsam geweidet hatten. In England kommt die Krankheit häufig in der Zunge und in Rußland namentlich an den Lippen vor.

Klepzow sah im Moskauer Schlachthause vom März bis Juni 1892 unter 42 230 geschlachteten Rindern 1030 Aktinomykosefälle, worunter 621mal Lippenaktinomykose vorkam. Nach Jelenewski entfielen in Moskau von 38 225 Aktinomykosefällen des Rindes 14 497 = 1,33 Proz. Fälle auf Lippenaktinomykose, in Tiflis von 793 Aktinomykosefällen 679 = 0,24 Proz. Fälle auf Lippenaktinomykose und in Jelisawetgrad von 1544 Aktinomykosefällen 1260 = 2,68 Proz. Fälle auf Lippenaktinomykose; in den meisten Schlachthöfen wird die Lippenaktinomykose nicht besonders registriert.

An anderen Schlachthäusern ergibt die Statistik nach Friedberger & Fröhner nachstehende Zahlen:

In Berlin kamen 1885/86 auf 100 000 Rinder 21 Fälle von Aktinomykose (1: 5000), 1896—1901 auf 802 671 geschlachtete Rinder 2646 = 0,31 Proz. Fälle von Aktinomykose, auf 300 000 Schweine 2 Fälle (1: 150 000); in Augsburg 1885/86 auf 23 000 Rinder 8 Fälle (1: 3000); in Bremen 1885/86 auf 8500 Rinder 2 Fälle (1: 4250), auf 25 000 Schweine 3 Fälle (1: 8000); in Chemnitz 1896—1901 auf 54 453 geschlachtete Rinder 54 = 0,1 Proz. Fälle von Aktinomykose; in Hamburg 1896—1901 auf 233 660 geschlachtete Rinder kein Aktinomykosefall; in Stuttgart 1885/86 auf 12 000 Rinder 12 Fälle (1: 1000); in Hannover 1885/86 auf 10 000 Rinder 1 Fall (1: 10 000); in Wien 1896/1901 auf 1 424 790 geschlachtete Rinder 187 (0,01 Proz.) Fälle von Aktinomykose. In Moskau stellte Ivanow binnen 2 Jahren 2000 Fälle von Aktinomykose und Mari unter 150 000 geschlachteten Rindern 540 Fälle (1: 3000) fest; nach Jelenewski kamen 1896—1901 in Moskau auf 1 083 087 geschlachtete Rinder 38 225 (3,34 Proz.) Fälle von Aktinomykose und in Tiflis auf 271 072 geschlachtete Rinder 793 (0,28 Proz.) Fälle von Aktinomykose und in Jelisawetgrad auf 49 948 geschlachtete Rinder 1544 (3,28 Proz.) Fälle von Aktinomykose. In Warschau entfielen von 350 000 Rindern 70 auf Aktinomykose = 0,02 Proz. (1: 5000) und 1896—1901 von 642 353 geschlachteten Rindern 327 auf Aktinomykose = 0,65 Proz.

XI. Pathogenese vom ätiologischen Standpunkte.

Nachdem zuerst die geschwulstartige Natur des aktinomykotischen Prozesses beim Rind als Sarkom bezeichnet worden war, wurde derselbe Aktinomykom (Bollinger, Johne) genannt. Diese Auffassung übertrug Ponfick auf die Aktinomykose des Menschen und zählte wie jene beiden Autoren die aktinomykotische Wucherung zu den Granulationsgeschwülsten (Tuberkulose, Rotz, Syphilis). Dem Standpunkte dieser Forscher pflichtet auch Kitt bei, so daß die spezifisch geschwulstbildende Natur des Aktinomyces entgegen der Haltung Boströms in der Folgezeit als richtig anerkannt wurde. Hierfür sprechen nicht bloß die überzeugenden Untersuchungen Johnes, sondern auch die praktischen Erfahrungen über die Aktinomykose bei Tieren sowie auch bei verschiedenen Aktinomykosefällen des Menschen in ungezwungenster Weise. Boström aber ist der Ansicht, daß es sich bei der Aktinomykose um einen einfachen, chronischen Entzündungsprozeß handelt, welcher durch die Nekrobiose des mit dem Aktinomyces infizierten Gewebes veranlaßt wird. Der Aktinomycesherd bildet sich um den am häufigsten vermittelst einer Getreidegranne durch die Mundschleimhaut eingewanderten, wuchernden Aktinomyces herum; derselbe wächst mit seinem Wurzelgeflecht in die Gewebselemente ein und verursacht durch sein Wachstum und seine Vermehrung eine starke Anhäufung von Rundzellen, welche jedoch in kurzer Zeit fettig degenerieren. Um die Rundzelleninfiltration herum gesellen sich große, runde oder polygonale Zellen mit bläschenförmigen Kernen und zwischen diesen um den Aktinomycesrasen herum gelegenen Zellen kommen auch Riesenzellen vor, worauf zuerst Johne hingewiesen hat. Diese Zelleninfiltrationen stellen Wucherungsvorgänge im Grundgewebe dar. Die zunächst an der Rundzellen-

zone gelegenen Partien des weichen, zellreichen Granulationsgewebes verfallen hierauf infolge der Einwirkung der Pilzwucherung ebenfalls der Verfettung und weiterhin der nekrotischen Verflüssigung, so daß nunmehr die Pilzrasen von einer schleim- oder rahmartigen, trüben Flüssigkeit umgeben werden. Dieselbe enthält degenerierte Eiterkörperchen, Fettzellen, Fetttropfen, Fibrinniederschläge, Blutpigment sowie kokken- und stäbchenartige Pilzelemente. Zu gleicher Zeit bildet sich an der Peripherie der neugebildeten Bindegewebszone durch starke Vaskularisation ein kräftiges Granulationsgewebe, welches dem zentralen Zerfallsherd widersteht und zur teilweisen Resorption und Eindickung der zentralen Detritusmassen führt, zumal da die Pilzrasen durch die Verflüssigung aus ihrer Verbindung mit dem umliegenden Gewebe gelockert und ihrer gewebszerstörenden Kraft sowie ihrer Ernährungsverhältnisse beraubt wurden: infolgedessen bilden sich an den Aktinomycesdrüsen koinzidierend mit der Gewebsreaktion jene Degenerationsformen an den Pilzfäden, die Keulen.

Zeigt sich der Organismus, wie besonders beim Menschen, weniger reaktionsfähig, so wächst der Aktinomyces, indem das Wurzelgeflecht und die Ausläufer der Kolbenschicht weit ausgreifen, weiter, so daß ein größerer nekrotischer Herd und eine breitere Entzündungszone mit schlaffem Granulationsgewebe entsteht; damit geht aber der Entzündungsprozeß in Erweichung und Zerfall über. Auch beim Menschen kommen geschwulstähnliche Bildungen der Aktinomykose zustande: Ponfick meldet eine apfelgroße, geschwulstartige Metastase im rechten Herzen; Birch-Hirschfeld berichtet über einen Fall von einer maschigen, bindegewebigen Geschwulst in der linken Niere mit eingelagerten, breiigen Massen; Bollinger beschreibt eine primäre Aktinomykose des Gehirns, welche einem myxomatösen Hirntumor sehr ähnlich sah. Die anatomisch-pathologische Form der Aktinomykose ist eben im konkreten Falle vor allem von der individuellen und generellen Resistenz des Gewebes, sodann von der Art der Infektion selbst abhängig. Beim Menschen neigt der Prozeß zu entzündlich phlegmonösem Gewebszerfall, wobei sich die reaktive Bindegewebswucherung langsam und ungenügend bildet, während bei Tieren, namentlich beim Rind und Pferd, weniger beim Schwein, mehr der geschwulstartige Charakter vorwiegt.

Die Abszedierung wurde vielfach als Mischinfektion gedeutet und sind de facto neben dem Strahlenpilz auch Eitererreger aus diesem Eiter von Boström, Baumgarten, Babes, Buday, Ullmann, Schlegel nachgewiesen und kultiviert worden; in anderen ähnlichen Fällen dagegen vermochten Boström und Israël keine anderen Bakterien nachzuweisen, weshalb dieselben diese schnelle, nekrotische Einschmelzung der spezifischen Aktinomyceswirkung zuschreiben; die aktinomykotische Zerfallsmasse stellt das Produkt einer degenerierenden Metamorphose (Nekrobiose) dar, welche als nekrotisch-fettiger Erweichungsbrei anzusprechen ist (aktinomykotischer Eiter im weiteren Sinne). Die gelindere Natur der Rinderaktinomykose im Vergleiche zu dem bösartigeren Verlaufe der Aktinomykose des Menschen ist nach Johne in einer Gattungsdisposition begründet.

Verbreitungen der Aktinomykose auf dem Wege der Lymphbahn haben Rabe, Bang und Kitt beobachtet, während Boström diese Verbreitung in Abrede stellte. Metastasenbildung durch die Blutbahn kommt bei der Aktinomykose oft vor, namentlich bei ausgebreiteten Erweichungsherden, und ist beim Menschen nicht selten; dabei bricht nach Arrosion der Gefäßwandung der Aktinomycesherd gemeinhin in eine Vene ein. Da sich die Pilze seltener in der Lunge etablieren, so gelangen sie häufig in den großen Kreislauf und befallen Gehirn, Leber, Milz, Nieren, Darmwandung, Knochen, Gelenke, Muskulatur, Haut und Unterhautzellgewebe.

XII. Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Die Abgrenzung der Aktinomykosefälle namentlich gegenüber den Streptotrichosen bietet, wie unter Kapitel II ersichtlich, Schwierigkeit, weshalb die kurze Berücksichtigung derselben geboten erschien.

a) Beim Menschen.

Die beim Menschen durch den Aktinomyces verursachten pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigen im Gegensatze zu den geschwulstartigen Wucherungen bei den Tieren eine exquisite Tendenz zum Zerfall und zur Weiterverbreitung auf verschiedenen Wegen. Für Aktinomykose ist nach Bramann typisch eine brettharte, ausgedehnte Infiltration, unregelmäßige Abszeßhöhlen mit Fistelgängen, kleine gelblichweiße Körner bei serösblutigem, flüssigem Inhalt, ockergelbe Granulationen. — Ueber die Inkubationszeit ist wenig bekannt; in einem Falle, wo ein Holzsplitter Träger des Pilzes war, dauerte das Inkubationsstadium 2 Jahre; Bollinger beschrieb eine Fußwurzelknochen-Aktinomykose, deren Latenzperiode sich wahrscheinlich auf Jahrzehnte belief. Eine kryptogene Infektion wurde in 7 Proz. aller Fälle beobachtet. Die von J. Israël aufgestellte Einteilung hinsichtlich der Pathogenese ist auch für andere Forscher (Boström) maßgebend geblieben; darnach unterscheiden wir je nach der Infektionspforte 5 Gruppen von Infektionsmöglichkeiten: 1. von der Mund- und Rachenhöhle oder von der Speiseröhre, 2. von den Respirationswegen, 3. vom Magen-Darmkanal, 4. von der Haut, von Wunden usw. aus, und 5. Infektionen mit unbekannter Eingangspforte. Häufig ist bei älteren Veränderungen die primäre Infektionspforte nicht mehr zu finden, doch weisen oft Narben auf dieselbe hin. Veränderungen mit der reichlichsten Bindegewuchswucherung gelten für die ältesten, die jüngsten Prozesse hingegen erkennt man an den vorwiegenden Zerfallsherden.

Zur Abteilung der Infektionen durch Mund- und Rachenhöhle sind alle Erkrankungsfälle der Kiefergegend, der Submaxillar-, Submental- und Wangengegend, die Zungenaktinomykose, die Aktinomykose der Halsregion, die Kehlkopf-, Schilddrüsen-, Pharynxaktinomykose, die Aktinomykose des retropharyngealen Raumes und der Schädelbasis zu rechnen. Die Invasion dieser Gruppe kann, wie früher erwähnt, auf den verschiedensten Wegen durch Eindringen von pilzbesetzten Getreidegrannen erfolgen. Die Kiefererkrankung des Menschen ist im Verhältnis zur überaus häufigen Kieferaktinomykose des Rindes selten; Murphy und J. Israël haben zwei derartige Fälle publiziert. Häufiger dagegen erkrankt der Knochen bzw. das Periost, wenn der primäre Prozeß in den Weichteilen abläuft.

Neuerdings lenkte Lohmann die Aufmerksamkeit der Stomatologen auf die Aktinomykose, da die Infektion häufig durch kariöse Zähne und die Tonsillen zustande komme und die Kiefer oft Sitz der Krankheit sind. Die sehr zahlreichen Submaxillar- und Submentalfälle setzen mit einer entzündlichen Anschwellung am Boden der Mundhöhle oder am Zahnfleisch ein; die zuerst von außen nicht nachweisbare Geschwulst senkt sich abwärts durch den Boden der Mundhöhle oder auswärts auf die Wange; die geschwulstartig in die Haut übergehende Anschwellung ist anfänglich teigig, später

hart, nach einiger Zeit tritt in der Tiefe Abszedierung ein und die bläulichviolette Haut wird durchbrochen; die rahmartige Flüssigkeit enthält zahlreiche Aktinomyceskörner sowie Getreidegrannen, welche Boström in sämtlichen fünf, von ihm zu Serienschnitten aufgearbeiteten Fällen nachweisen konnte. Im Gegensatz zur bovinen Aktinomykose ist die aktinomykotische Knochenerkrankung beim Menschen überhaupt eine seltene: unter 47 Fällen von menschlicher Kieferaktinomykose traf Schlange nur einmal den Knochen erkrankt, vielmehr hat die menschliche Aktinomykose die Tendenz, sich parostal entlang den Knochen fortzusetzen. — Die Prozesse am Oberkiefer können die Flügelmuskeln und den Masseter mit Granulationen durchsetzen bzw. in Schwielen umwandeln; in anderen Fällen bricht die Entzündung längs der Umschlagsstelle der Schleimhaut in die Weichteile der Wange ein und wird am vorderen Masseterrande als diffuse Anschwellung oder als kirschkerngroßer Knoten bemerkbar. Auch auf die Schädelbasis kann der Prozeß längs des Oberkiefers übergehen, um sodann in dem prävertebralen Bindegewebe faustgroße Abszesse hervorzurufen, welche bis in das hintere Mediastinum sowie die Pleura und Lunge vorrücken können; dabei werden die Halswirbel, besonders der erste und zweite, sowie deren Gelenke befallen und teilweise zerstört; auch die Schädelbasis wird zuweilen von dem aktinomykotischen Prozesse durchbrochen, welcher dann in das Innere des Schädels eindringt und hier zu aktinomykotischer Meningitis und Encephalitis führt (Ziegler, de Quervain, Nikitin).

v. Bernsdorff registrierte in Finnland seit 1892 18 Fälle menschlicher Aktinomykose, von welchen 10 zur Gruppe der Kopf- und Halsaktinomykose gehören; hierunter befand sich Ohraktinomykose bei einem Bauern, welcher sich bei der Feldarbeit eine Gerstenähre in das Ohr gesteckt hatte. Bei der nach mehreren Monaten erfolgten Operation fand sich im Eiter des äußeren Gehörganges noch eine Gerstengranne. In Norwegen wurde die Strahlenpilzkrankheit des Menschen von Francis Harbitz und Nils Backer Gröndahl beschrieben; von 85 im pathologischen Institut in Christiania bearbeiteten Fällen saß das Leiden 39mal am Kopf und Hals, 20mal im Thorax und 26mal im Unterleib. Versuche zu einer Serodiagnostik und Opsonintherapie hatten zu befriedigenden Ergebnissen noch nicht geführt.

Coyon & Gougerot haben 1910 Aktinomykose bei einer Kranken weder klinisch noch pathologisch-anatomisch erkannt; dagegen gelang ihnen die Feststellung durch positive Agglutination 1:50 nach der Methode von Widal und Abrami, welche die agglutinierenden Eigenschaften von Sporotrichose-, Aktinomykose- und Endomykosekranken schon 1908 entdeckten (cf. unter Prophylaxis).

Die aktinomykotischen Veränderungen in den Tonsillen oder in der Pharynxwand brechen entweder an den Seiten des Halses durch oder breiten sich — wie dies auch bei den bisher seltenen Invasionen vom Oesophagus aus der Fall war — an der Vorderfläche der Wirbelsäule aus; später tritt der Prozeß als anfänglich harte, dann weiche Geschwulst an der Rückenhaut in Erscheinung. Ruge fand von 25 Leichen viermal in den Krypten der Tonsillen nach Gram färbbare Drusen von aktinomycesähnlicher Gestalt. Der Rugesche Strahlenpilz unterschied sich von dem pathogenen dadurch, daß er als harmloser Parasit in den Mandeln lag. — Die Zungenaktinomykose ist meist eine primäre, selten eine metastatische. Die Herde treten besonders in dem vorderen Teile der Zunge als bohnen- bis haselnußgroße, harte, undeutlich begrenzte Knoten auf, in welchen kleine, oft verkalkte Aktinomyceskörner enthalten sind; das Granulationsgewebe ist konzentrisch um die Gerstengranne angeordnet

(JURINKA); dieser Prozeß wandert selten in die benachbarten Weichteile. — BECK beschrieb einen letal verlaufenen Fall von Aktinomykose des Mittelohres, deren Infektion durch die Tuba Eustachii erfolgte.

Von den Luftwegen ausgehende Infektionen: Nach SABRAZÈS & CABANNES bildet die Aktinomykose des Atmungsapparates 12—15 Proz. aller Fälle von Aktinomykose; das Symptomenbild der Lungenaktinomykose beginnt meist schleichend und kann Monate bis 5—8 Jahre dauern. Als sekundäre Lungenaktinomykose tritt die Krankheit im Anschlusse an prävertebrale Prozesse auf, indem dieselben auf die Brustwandungen und nach pleuralen Adhäsionen auf das Lungengewebe übergehen; aber auch bei Verwachsungen zwischen retroperitonealen Phlegmonen, oder zwischen Leberaktinomykose einerseits und dem Zwerchfell andererseits kann der Prozeß in die unteren Lungenlappen eindringen. Die relativ ziemlich häufigen metastatischen subpleuralen Lungenherde sind teils als miliare Knötchen über die ganze Lunge verbreitet, teils stellen sie größere, keilförmige Herde dar. Größe und Konsistenz derselben richten sich nach dem Alter dieser Herde; die jüngeren besitzen ein gallertig graues, durchscheinendes Granulationsgewebe mit einigen Pilzkörnern in der Mitte; die älteren Herde sind von einer gefäßreicheren Bindegewebszone umgeben und das Zentrum hat sich in eine Zerfallshöhle umgewandelt. — Die primäre Lungenaktinomykose entsteht bloß von den Bronchien aus durch Aspiration von pilzhaltigem Staube; dabei kann das Sputum reichlich Aktinomycesdrusen enthalten, ohne daß klinisch Veränderungen des Lungengewebes nachweisbar sind; gemeinhin aber ruft der Aktinomyces zunächst in den Bronchialwänden sowie dann in den umliegenden Alveolen ausgebreitete Prozesse hervor.

Wie BAUMGARTEN feststellte, wird dem eindringenden Strahlenpilz durch einen desquamierenden Katarrh der Bronchialschleimhaut Tür und Tor in die Submucosa und fernerhin in das peribronchiale Gewebe geöffnet; im letzteren und den umliegenden Alveolen entsteht eine Rundzelleninfiltration und durch Proliferation der Alveolarepithelien und der fixen Bindegewebszellen der Interstitien kommt ein graurotes, sulziges Knötchen zustande, welches im Zentrum nekrobiotisch zerfällt; um den Herd herum tritt gleichzeitig eine starke, vaskularisierte Bindegewebswucherung mit Narbenbildung ein; die benachbarten Alveolen sind ebenfalls von katarrhalischer Desquamation befallen, die Alveolarsepten serös durchfeuchtet und mit Rundzellen infiltriert; die zu diesem Gebiete gehörigen, katarrhalisch entzündeten Bronchiolen enthalten oft die aus einem durchbrochenen Herde des nächsten Bronchialbaumgebietes aspirierten Pilze.

Die primäre Lungenaktinomykose entsteht gemeinhin als bronchopneumonische Entzündung und als knötchenförmige Herde in den unteren Lappen, welche luftleer, massiv und grau hepatisiert sind; auf der Schnittfläche sind die zerstreuten Aktinomyceskörner leicht aushebbar. Bei größerer Verbreitung der aktinomykotischen Zerstörung konfluieren die miliaren Herde zu großen, buchtigen Zerfallshöhlen, welche an den Wänden graugelbe Granulationen zeigen; häufig stehen solche Höhlen unter sich und mit den Bronchien durch Fistelgänge in Verbindung. Die Bronchien sind dann katarrhalisch entzündet und mit eiterähnlichen Detritusmassen erfüllt, welche mit reichlichen Aktinomyceskörnern als fötides Sputum ausgehustet und ausgeworfen werden. Wie in der Zunge, so dämmt auch in der Lunge eine gewaltige demarkierende Induration den Zerfallsprozeß ein, so daß ganze Lungenlappen in eine harte Schwielenmasse umgebildet werden.

Verwachsungen mit der Kostalpleura, dem serösen Ueberzug des Zwerchfells, sowie mit dem Herzbeutel treten schon frühzeitig in Erscheinung; erkrankt auch die Pleura costalis aktinomykotisch, so überwiegt die Schwartenbildung mit ausgebreiteten Verwachsungen zwischen Lunge und dem Rippenfell; die Pleurahöhle enthält dann serösblutiges Exsudat und auf der Pleura kommt es zu granulationsreichen, zum Teil verfetteten Auflagerungen. Dringt der Prozeß bis in das subpleurale Bindegewebe vor, so bilden sich dort ausgebreitete Granulationen, welche nach außen abszedieren können. Diese Abszesse senken sich auch hinter dem Zwerchfellansatze abwärts bis in das retroperitoneale und das Beckenbindegewebe und kommen über dem POUPARTschen Bande wie ein Psoasabszeß in Erscheinung. In der Nähe gelegene Rippen und Wirbel werden arrodiert und oberflächlich aufgelöst, die Rippenwirbelgelenke stellenweise zerstört; selbst in die Bauchhöhle kann der Destruktionsprozeß eindringen, um subphrenische, hepatische und perinephritische Abszesse zu bilden. Als begleitende Erscheinungen gesellen sich Deformation des Thorax, Verlagerungen des Mediastinums und Herzens sowie der Bauchorgane hinzu. Die Perikardialblätter sind miteinander verwachsen, zuweilen mit graugelben Granulationen besetzt; die rechte Ventrikelwand ist gewöhnlich erweitert, die Wandung hypertrophisch, das brüchige Myocard durch metastatische Aktinomycesherde gelb bis graugelb; auch in Milz, Nieren usw. kommt es zuweilen zu Metastasen. Die bronchialen Lymphdrüsen sind vergrößert, zeigen aber selten Zerfallsherde, in welchen nach KARANTI niemals Pilzdrusen enthalten sind, jedoch zahlreich in den Lungenherden.

Die Generalisation der Lungenaktinomykose beim Menschen kommt wegen ihrer Neigung zur Ausbreitung und purulenten Entzündung des Bindegewebes häufiger vor als beim Rind.

Während im oberen Verdauungstractus Infektionen der Aktinomykose zu den häufigsten zählen, treten dieselben im Magen oder Darme relativ selten auf; diese erscheinen bald als abdominale, bald als intestinale Aktinomykose. Die anatomischen Veränderungen sind im Verdauungstractus je nach dem Ausgangsorte sehr verschieden. Nur die von LANZ unter dem Sammelbegriff Perityphlitis actinomycotica zusammengestellten Erkrankungen, welche von der Regio ileo-coecalis oder vom Processus vermiformis ausgehen, verlaufen typischer; dieselben belaufen sich auf etwa 50 Proz. der intestinalen Infektionen, während die übrigen Fälle auf Dünndarm, Colon, Rectum, Magen und auf unnachweisbare Eingangsstellen entfallen. Die Aktinomykose des Darmes tritt in der Schleimhaut zuerst als linsengroße, etwas prominierende Knötchen auf (ZEMANN), welche von einer dunkelpigmentierten Schleimhaut überzogen sind; dieselben zerfallen im Zentrum, brechen durch und verwandeln sich in kleine, tuberkuloseähnliche Geschwüre, welche unterminierte Schleimhautränder und zernagten Grund zeigen; durch Konfluenz und periphere Vereiterung entstehen flächenhafte und tiefgehende Ulcerationen, welche zerfallene Granulationen, Detritusmassen und dunkelpigmentierte Pilzkörner aufweisen; in der Umgebung ist die Schleimhaut stark gerötet; diese Geschwüre können durch Vernarbung ausheilen, da bei Darmaktinomykose unregelmäßige, vertiefte, glatte, dunkelpigmentierte Narben in der Schleimhaut gefunden wurden. — Ist die Schleimhaut des Wurmfortsatzes oder des Blinddarmes von der Primäraktinomykose ergriffen, so entstehen zufolge der langsamen Verschwärung der submukösen Aktinomycesknoten bindegewebige Verwachsungen mit der Bauchdecke, dem Darmbeine, den umliegenden Darmschlingen oder den Beckenorganen. Greift der Prozeß tiefer in diese Verwachsungen, so kommt es zu Destruktionen und ausgebreiteten Schwielenbildungen; dabei kann der aktinomykotische Zerfallsherd durch eine dicke Bindegewebskapsel eingeschlossen

bleiben, welche den perforierten Wurmfortsatz mit der Bauchwand, der Beckenschaufel, dem Uterus, dem Ovarium oder benachbarten Darmschlingen verbindet; in den meisten Fällen jedoch führen diffuse, schwarzpigmentierte Schwielenbildungen zu Verlötungen der Darmschlingen und Beckenorgane, welche untereinander durch erbsengroße bis apfelgroße Abszesse in Verbindung stehen; die Fisteln brechen oft in andere Darmpartien, sogar in die Harnblase und die Genitalorgane (Zemann, Boström) ein.

Greift der aktinomykotische Herd auf die vordere Bauchwand über, so entstehen alsbald ausgebreitete Infiltrationen des präperitonealen und weiterhin auch des subkutanen Bindegewebes mit nachfolgender Vereiterung und flächenartiger Ausbreitung auf die Vorderseite des Oberschenkels, wobei Perforation in das Hüftgelenk sowie Erkrankung aller Gelenke durch Metastasen erfolgen können (Illich, Partsch, Buday, Blaschko). — Geht der aktinomykotische Prozeß von der hinteren Wand des Coecum oder des Colon ascendens auf das retroperitoneale Bindegewebe über, so bilden sich große, unregelmäßige Abszesse, welche auch die Nieren oder Leber befallen und in die Brusthöhle einbrechen, vor der Wirbelsäule auf die andere Seite kriechen oder durch Senkung in die Beckenhöhle durchbrechen, so daß durch die sekundäre aktinomykotische Periproktitis primäre Aktinomykose des Rectum vorgetäuscht werden kann, welch letztere jedoch nach Grills Zusammenstellungen nur zwölfmal unter 106 Fällen vorkam.

Zu der lokalen Progression kann sich noch eine Metastasenbildung hinzugesellen, und zwar durch Einbruch der Pilzwucherungen in die Blutbahn, namentlich im Pfortadergebiet. Von der Bauchhöhle aus kommen besonders Lebermetastasen vor. Zumeist nämlich wird die Leber schon frühzeitig mit Metastasen durchsetzt und weist alle Stadien vom gelatinös-gelblichen Knötchen bis zu apfelgroßen Eiterherden mit fetzigen Höhlen auf; letztere können nach Durchbruch in die Bauchhöhle aktinomykotische Peritonitis oder Einbruch in die Venae hepaticae hervorrufen. Bei älterer Leberaktinomykose bestehen vom Hilus ausstrahlende, weiße Narbenschwielen mit Zerfallshöhlen, in denen Aktinomyceskörner enthalten sind. Gleichgeartete metastatische Aktinomykome treten auch in der Milz und im Darme auf, in welchem die Stadien der Knotenbildung und der Ulzeration ebenso wie bei primären submukösen Herden aussehen. Von der Lunge aus kommen vorwiegend Haut-, Muskel-, Knochen-, Gehirn-, Darm- und Nierenmetastasen zustande. Amyloide Degeneration ist nach längerer Krankheitsdauer in Leber, Milz, Nieren und Darmschleimhaut ziemlich häufig. Die Leber weist dann kleine, gelatinöse Knötchen bis apfelgroße Eiterhöhlen mit Durchbruch in die Bauchhöhle und eitriger Peritonitis auf; ähnliche Metastasen entstehen auch in der Milz. Auch amyloide Entartung der Leber, Milz, Nieren und der Darmwand kommen bei langer Krankheitsdauer häufig vor. J. Israël beobachtete einen Fall von primärer Aktinomykose der linken Niere.

Infektion durch Verletzung des Darmes infolge eines pilzbesetzten Fremdkörpers ist bislang nur in dem einen Falle von Boström (Getreidegranne in einem mit dem Processus vermiformis kommunizierenden Ovarialabszeß) mit Sicherheit nachgewiesen; auf alle Fälle aber wird das Eindringen des Pilzes durch Substanzverluste der Schleimhaut begünstigt; denn Fütterungsversuche an gesunden Tieren sind bislang resultatlos geblieben.

In 15 von Godlee beobachteten Fällen menschlicher Aktinomykose war sechsmal Leber und Pleura, viermal Lunge und Pleura, zweimal Coecum und Wurmfortsatz, je einmal das Rectum, der Unterkiefer und der Hals Sitz der Erkrankung; 11 Patienten starben, bei 3 Kranken hatten sich embolische Abszesse im Gehirn usw. gebildet.

Mit Sicherheit kann die Darmaktinomykose dann diagnostiziert werden, wenn der auf die Bauchdecken übergegangene Prozeß charakteristische Hautveränderungen hervorruft, oder falls im Stuhlgang bzw. Harn Aktinomyceskörner festgestellt werden.

Hautaktinomykose kann sekundär bei allen nach außen durchbrechenden, aktinomykotischen Prozessen auftreten; demgegenüber bezeichnet Leser nur solche Fälle als Hautaktinomykose, bei denen die Infektion nachgewiesenermaßen von der äußeren Haut ausging. Illich hat bisher im ganzen nur 11 Fälle derselben zusammengestellt und Leser vermutet Verwechselungen von Hautaktinomykosen mit Lupus oder Hautskrofulose. Die Hautaktinomykose tritt als hartes, phlegmonöses Infiltrat auf, welches nach einiger Zeit durch Zerfall umschriebene, fungöse Geschwüre mit derbfesten Granulationen bildet, später stellt sich am Rande des Geschwüres ein Wall narbigen Bindegewebes ein. Die Hautaktinomykose verbreitet sich hauptsächlich flächenhaft, doch können Granulationszüge und Fistelgänge in die Tiefe greifen und an zugänglichen Knochen Osteophytenbildung und Karies veranlassen.

Die von Leser als aktinomykotischer Lupus bezeichnete Hautaktinomykose bildet viele, verteilte, knötchenartige Hauteruptionen, zu welchen sich an der Peripherie frische, alsbald nekrotisch zerfallende hinzugesellen, während im Zentrum wie beim Lupus vulgaris Vernarbung erfolgt. Poncet & Bérard unterschieden 3 Formen von Aktinomykose: die eine, verhältnismäßig seltene und gutartige, kennzeichnete sich durch einen mykotisch indurierten oder erweichten, aber nicht fistulösen Knoten, meistens in den subkutanen oder submukösen Zonen des Gesichts und Halses sitzend; die zweite, sehr häufige, breitete sich diffus und infiltrierend in der Haut und Subcutis der Cervico-facial-Gegend aus, charakterisiert durch Fisteln; die dritte war nicht ulzerierend und befiel die Eingeweide (Lunge, Pleura etc.). Neben gründlicher chirurgischer Behandlung wurde innerlich Jod oder Arsen gegeben.

Aktinomykose des unteren Tränenröhrchens beschrieben in fünf Fällen v. Schröder (3 Fälle), Huth (1 Fall) und Elschnig (1 Fall); dieselben stellten stets Tumoren an der Conjunctiva des unteren Augenlides dar; beim Einschneiden in die Tumoren entleerten sich die Pilzkörner, welche aus Fäden, Kolben und Sporen bestanden.

Des weitern finden sich noch verschiedene Fälle mit unbekannter Eingangspforte des Aktinomyces verzeichnet.

Benda beobachtete zwei metastasierende Aktinomykosefälle; die eine Erkrankung führte vom Processus vermiformis aus zu einem aktinomykotischen Leberabszeß, welcher nach Durchbruch in die Lebervene Dissemination in Lungen und Nieren hervorrief. Bei der anderen Krankheit kam es vom Pericard und einem großen Herzabszeß aus zum Einbruch in die Koronarvene und Aussaat in die Blutbahn.

Der Krankheitsverlauf ist ein sehr verschiedener; es kommen akute, d. h. nur auf Wochen beschränkte Fälle vor, welche durch sekundäre Infektion oder durch Embolien tödlich enden; ferner gibt es chronische Fälle, welche jahrelang andauern.

Illich berichtet über einen Fall, welcher nach 7 Jahren noch bestand; der Ausgang dieser Form der Krankheit ist meist günstig; auch Spontanheilungen kommen nach Durchbruch der Abszesse vor; sogar bei Lungenaktino-

mykose hat Schlange zwei Fälle von Spontanheilungen beobachtet. Zumeist sind zwecks Erzielung von Heilung eingreifendere Operationen erforderlich; manchmal ist die Heilung eine nur trügerische, indem sich selbst noch nach 1—2 Jahren Rezidive einstellen. Mit Jodkaliumbehandlung wurde in vielen Fällen beim Menschen Heilung erzielt (s. unter Heilbarkeit). Nach den Untersuchungen von Poncet, Lacomme & Thévenot waren die Vergiftungserscheinungen an Menschen auf Reaktionsprodukte der zerfallenen Gewebe zurückzuführen. Das von Verliac durch Aether extrahierte Aktinomycesgift verursachte nur ganz vorübergehende lokale Reizzustände, nie aber die an Aktinomykosekranken bekannten Allgemeinerscheinungen; lösliche Toxine bilde der Aktinomyces nicht.

Für Menschen pathogene Streptothrixarten.

(Siehe Band V, Die Beiträge Petruschky & Babes.)

Eppinger hat in dem Eiter eines Hirnabszesses, der infolge Cerebrospinalmeningitis tödlich verlief, einen polymorphen Spaltpilz, Cladothrix asteroides nachgewiesen. Lunge und Bronchialdrüsen enthielten außerdem tuberkuloseähnliche Veränderungen, und da nach durchgehends gelungener Impfung von Meerschweinchen und Kaninchen eine gleiche tuberkuloseartige Krankheit entstand, nannte er den durch den Pilz hervorgerufenen Krankheitsprozeß Pseudotuberculosis cladothrichica. Eine ähnliche Streptothrixart isolierten Sabrazès & Rivière einmal aus einem Hirnabszeß, das andere Mal aus einer Bronchopneumonie; dieselbe zeichnete sich durch gelbe Pigmentbildung und Verflüssigung der Gelatine aus. MacCallum wies den gleichen Pilz wie Eppinger im Peritonealexsudat nach und bezeichnete ihn Actinomyces asteroides. In einem subpektoralen Abszeß fand Schabad einen verzweigten Fadenpilz, den er nach dem Kulturverhalten mit dem Eppingerschen Pilz identifizierte, und zählte ihn zur Aktinomycesgruppe. Da derselbe aber keine Keule bildete, säurefest war und bei Tieren Pseudotuberkulose veranlaßte, so nannte er ihn atypischen Aktinomyces.

Langer wies in dem Sputum eines 13-jährigen Knaben, das wahrscheinlich aus einem Oesophagusdivertikel herrührte, eine für Meerschweinchen pathogene Streptothrix nach. Buchholtz stellte eine Streptothrixart im fetzigen Inhalt einer großen Kaverne, welche in einer pneumonisch infiltrierten Lunge lag, fest.

Nach den Forschungen von Kanthack, Boyce, Vincent steht der Erreger des Madurafußes oder Mycetoma dem Aktinomyces nahe, ein polymorpher Pilz, den Vincent Streptothrix madurae nannte. Die in Ostindien, manchmal auch in Amerika, Marokko und Süditalien vorkommende Krankheit kennzeichnet sich durch allmählich zunehmende Schwellungen an einer Extremität infolge knötchenförmiger Einlagerungen, die nach Erweichung unter Fistelbildung durchbrechen und im Eiter eine schwarze und eine gelbe Körnchenart entleeren, welche mehrere Autoren für Aktinomycesarten halten. Indessen stimmen mit dieser Annahme die Untersuchungen von Vincent, Boyce, Babes u. a. nicht überein, nach denen die Streptothrix madurae eine feine weißgelbe, mit dichotomisch verzweigten Fäden ausgestattete und eine schwarze, verzweigte pigmentierte Fäden aufweisende Varietät bildet; Kolbenformen wurden nicht beobachtet.

Die schon im Jahre 1855 von Gräfe in entzündeten Tränenkanälen nachgewiesene Pilzmasse, welche zuerst für Favus angesehen wurde, bezeichnete F. Cohn 1874 als Streptothrix Foersteri. Für identisch mit diesem Pilz erklärte du Bois Saint-Sévérin 1895 seine Streptothrix aurea, welche er in geschwüriger Conjunctivitis nachwies; sie wuchs aërob, verflüssigte die Gelatine, bildete Sporen und gelbe runzlige Kolonien auf Kartoffeln. W. Silberschmidt züchtete aus Dacryocystitismaterial 1900 einen fast anaëroben Pilz, den er zu den Streptotricheen rechnet. Im Jahre 1901 veröffentlichte Silberschmidt drei Fälle von Pilzkonkrementen im Tränenkanal, aus denen er Streptotricheen kultivierte; zwei derselben wuchsen vorwiegend anaërob, der dritte Pilz wuchs ausgesprochen aërob, die Gelatine verflüssigend. Auch Axenfeld, der sich mit spezialistischen Studien der Bakteriologie des Auges (Bd. III dieses Werkes, 1903) eingehend befaßte, hält diese Pilze für Streptothrixarten.

b) Bei den Haustieren.

Bei den Haustieren wird nach Kitt die Aktinomykose pathologisch-anatomisch am ungezwungensten als eine spezifische Entzündung betrachtet, welche in drei Graden auftritt: 1. als degenerative,

granulös-fibrinöse Entzündung (z. B. der Zunge), 2. als progressive, eitrig-granulöse Entzündung (z. B. der Knochen, kalte Abszesse des Bindegewebes) und 3. als fungöses Aktinomykom (z. B. Haut- und Pharynxaktinomykom). Um die Aktinomycesdruse herum entsteht durch reaktive Entzündung eine Granulationsgeschwulst, welche zu tuberkelähnlichen Knötchen und zu größeren, rundlichen Knoten auswächst, welche JOHNE Aktinomykome nennt; letztere sind teils weich, von sarkomartiger Konsistenz und gelbroter Farbe, teils derb, grauweiß und von fibromartiger Beschaffenheit.

Dieselben sind aus einem bindegewebigen Stroma zusammengesetzt, in welches zahlreiche hirsekorn- bis erbsengroße Knötchen eingelagert erscheinen. die schwefelgelbe, sandkorngroße Pilzdrusen enthalten. Die Knötchen können zu großen Knoten konfluieren. Beim Zerfall der Aktinomykome entstehen kleine oder größere, abszeßartige Erweichungsherde, welche von weichem Granulationsgewebe umgeben sind und zahlreiche gelbe Pilzdrusen aufweisen.

1. Beim Rinde.

Beim Rinde lokalisiert sich die Aktinomykose vorwiegend am Kopf und hier namentlich am Unterkiefer in Form einer myelogenen, zu großen, schwammähnlichen Auftreibungen führenden Knochenwucherung (Winddorn, Spina ventosa, Kieferwurm usw. genannt); dieselbe führt zu den am mazerierten Knochen so charakteristischen, durch Schwund des knöchernen Balkenwerkes entstandenen Hohlräumen oder Lakunen; auch die Zähne werden durch diesen



Fig. 6. Mediale Fläche des Hinterkiefers eines Ochsen mit myelogener Knochenaktinomykose, ausgehend von der Alveole des 6. Backenzahnes. $^1/_8$ nat. Gr.

Wucherungsvorgang aus ihrer Lage verschoben, so daß die Tiere oft rasch abmagern; ferner tritt diese Kieferaktinomykose in Form einer periostalen Knochenzubildung auf; vom Kieferknochen aus kann dann die aktinomykotische Granulation bald nach der Haut, bald nach der Maulhöhle hin als pilzartige, fibröse Tumoren (Kiefersarkom, Kiefergeschwulst usw.) fortwuchern. Auch am Oberkiefer sind häufig Aktinomykome nachgewiesen; hier entwickelt sich die Geschwulst nach BANG zuweilen in die Oberkieferhöhle, wobei eine äußerliche Anschwellung und schließlicher Durchbruch an einer Stelle der Haut

zum Vorschein kommt. Die Kieferaktinomykose nimmt ihren Anfang meist mit flachen Granulationen am Zahnfleisch, um in die Tiefe bis auf das Periost und das Markgewebe des Knochens überzugehen. Bang bezeichnet die Knochenaktinomykose als die ungünstigste Form, welche wahrscheinlich nie in spontane Heilung ausgeht. Die Kieferaktinomykose wurde zuerst von Johne genau und zutreffend beschrieben. Knochenaktinomykose beobachtete Kitt auch im Brustbein und den Rückenwirbeln eines Ochsen als ausgebildete, zentrale, myelogene Aktinomykose und Berg fand bei einem Rinde ein periostales, in das Knochengewebe hineingewuchertes Aktinomykom von der Größe eines Hühnereies am Metatarsus.

Nach neueren Untersuchungen von Ostertag, Ehrhardt, Henschel & Falk, Breuer, Nicolaus hat sich als häufigster Fundort der Aktinomykose des Rindes die Zunge herausgestellt; dieselben erkannten den Querwulst des Zungenrückens als häufig an primärer Aktinomykose erkrankt. Abweichend von Henschel & Falks Ansicht hinsichtlich der Entstehung der Infektion, wonach die Unbeweglichkeit des Zungenkörpers gegenüber den Seitenbewegungen der Zungenspitze die Infektion vor dem Querwulst der Zunge begünstigt, bringt Breuer das Eindringen infizierter Grannen an dieser Stelle mit der physiologischen Atrophie der fadenförmigen Papillen und der Schleimhaut in Zusammenhang. Nicolaus dagegen bestätigt im allgemeinen die Beobachtungen von Henschel & Falk. Bei den Zungenkontraktionen entsteht nach Nicolaus direkt vor dem Querwulst der Zunge eine taschenartige Furche, in der leicht Pflanzenteile eingeklemmt werden. Das erste Stadium der Aktinomykoseinfektion der Zunge kennzeichnet sich als kleinste Oeffnung (Geschwür) eines Kanals, an dessen unterem Ende ein grauweißes miliares Knötchen, die eingedrungenen Pflanzenpartikel umgebend, sitzt. Ist das Knötchen erbsengroß, so zerfällt darüber um die Oeffnung herum die Schleimhaut. Im zweiten Stadium lagern sich weitere Granulationsknötchen an; die Pilze werden dann in die Lymphbahnen

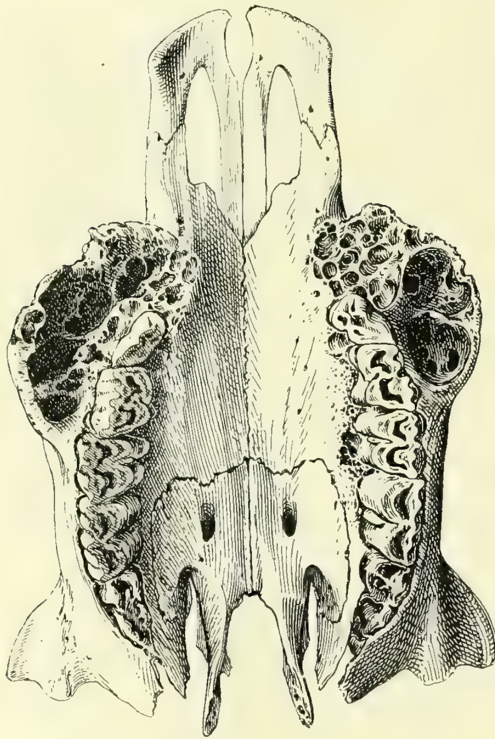


Fig. 7. Oberkiefer des Rindes mit beiderseitiger, symmetrischer, myelogener Knochenaktinomykose, ausgehend von den Alveolen der beiden ersten Backenzähne; dieselbe ist dorsalwärts auf beiden Seiten in die Nasen- und Oberkieferhöhlen durchgebrochen. $^1/_2$ nat. Gr.

verschleppt, so daß die Aktinomykose in Form multipler bis kirschkerngroßer Knötchen, seltener vereinzelter, sarkomähnlicher Knoten, in der Zungenmuskulatur auftritt; später heilt zuweilen der aktinomykotische Prozeß an der Infektionsstelle vor dem Querwulst durch Vernarbung des „Futterloches“ (3. Stadium) aus. Von 258 von NICOLAUS untersuchten Tieren zeigten 162 = 62,79 Proz. Veränderungen vor dem Zungenrückenwulst, waren also mit dem „Futterloch“ behaftet; dasselbe ist jedoch nicht immer aktinomykotischer Natur, auch einfache Futter- und Haarballen sammeln sich darin an. In der Umgebung dieser Knoten tritt starke Bindegewebswucherung auf, durch welche Atrophie der Muskelfasern und Verhärtung der Zunge entsteht (Holzzunge). Nicht selten trifft man eine weitere Form der Zungenaktinomykose, bei welcher schon nach Entwickelung einiger aktinomykotischer Knötchen am Querwulst die Pilzkeime in die Lymphbahnen verschleppt werden. Die Lymphgefäße sind dann auf einer oder beiden Seitenflächen der Zunge bis zu den subparotidealen bzw. retropharyngealen, ebenfalls aktinomykotischen Lymphknoten federkielstark und strangförmig verdickt und enthalten paternosterartig angereihte Aktinomykoseknötchen. JELENEWSKI untersuchte die beim Rinde häufig vorkommende Lippenaktinomykose, welche eine chronische, granulierende Geschwulst eitrigen Charakters vorstellt und sich in der Propria der Lippenschleimhaut entwickelt. Außerdem kommen oberflächliche, aktinomykotische Erosionen auf der Zungen-, Backen- und Gaumenschleimhaut vor; dieselben besitzen einen derben, lederartigen Grund mit gelben Aktinomycesdrusen. Von HAHN, BOLLINGER, JOHNE, STOCKFLETH, BANG, WORTLEY AXE, PFLUG wurden zahlreiche Fälle von Zungenaktinomykose publiziert. PREUSSE glaubt, daß in diesen Prozessen die Jugendformen des Aktinomyces oft zugrunde gehen, und daß die Defekte unter Vernarbung ausheilen können.

In der Schleimhaut der Rachenhöhle, des Kehlkopfes, der Trachea, des Schlundkopfes, des Schlundes, der Haube kommen mit Vorliebe knötchenförmige und polypenartige Aktinomykome von Hirsekorn- bis Erbsen- bis Haselnuß- bis Hühnereigröße, sowie auch aktinomykotische Erosionen vor; sie haben eine höckerige, blaßrote Oberfläche mit zahlreichen, gelben Herden (BOLLINGER, JOHNE, BANG, KITT, MORGEN). Von JOHNE wird eine große Menge dichtsitzender, stecknadelkopfgroßer Knötchen mit zentralen Aktinomyceskörnchen auf der Oberfläche des Kehldeckels einer Kuh bei gleichzeitiger Verdickung der Schleimhaut beschrieben, wobei der Kehldeckel auf dem Durchschnitt 2,5 cm dick erschien. Im Kehlkopf des Rindes kommt Aktinomykose häufig zur Entwickelung; die Geschwülste sind haselnuß- bis hühnereigroß, rundlich oder plattgedrückt, mit breiter Basis scharf von der Schleimhaut abgesetzt; manchmal finden sich Tochterknötchen um die größeren Geschwülste herum, oder es sind zwei nebeneinanderstehende, flachgedrückte, haselnuß- bis walnußgroße Tumoren zugegen; alle bieten auf dem Durchschnitt eine spongiöse Beschaffenheit. Die Beengung des Lumens des Larynx, bzw. die Beeinträchtigung der Atmung wird um so erheblicher, weil sich die Geschwulst gemeinhin auf oder unter den Stimmbändern oder tiefer lokalisiert.

SIEDAMGROTZKY schildert eine multiple Aktinomykose des Schlundes eines Ochsen; derselbe zeigte in der Schleimhaut Hunderte von kleinen, flach-

hügeligen, subepithelialen Knötchen von 1—4 mm Durchmesser, welche meist gruppenweise beisammen standen; einige dieser Tumoren traten mit ihrem gelbbröckligen, weichen Gewebe knopfartig über die Schleimhaut und aus dem Epithel hervor. In der Mitte der Schlundschleimhaut saß ein großer knopfartiger Polyp von 8 bzw. 9 cm Durchmesser und 4 cm Höhe, dessen Basis 4 cm im Durchmesser hielt. Die Geschwülste waren gelbrötlich, weich und von zahlreichen, gelben Aktinomycesdrusen durchsprengt. DE JONG & JOEST beschrieben aktinomykotische Einzeltumoren, welche 10 cm lang und 7 cm dick, somit ungefähr faustgroß an der Hinterwand der oberen Oesophagushälfte von Rindern saßen.

Wiederholt beobachtete SCHLEGEL die Aktinomykoseinfektion im Anschlusse an innerliche Fremdkörperverletzungen bei Rindern. Die Haube enthielt in einem Falle in der Umgebung der Fremdkörperfistel die ältesten und umfänglichsten apfelgroßen, aktinomykotischen Wucherungen; verletzt war außerdem der linke untere Leberrand, in welchem, aber auch in der übrigen $9^{1}/_{2}$ kg schweren Leber, haselnuß- bis kastaniengroße orangefarbene derbe Knoten sehr zahlreich lagen. Die schwartig verkapselten Knoten beherbergten im Innern grauen Erweichungsbrei mit schwefelgelben Aktinomyceskörnern. Der rechte Haupt- und Vorderlappen der Lungen enthielten apfelgroße, harte Knoten mit fetzig-buchtigen Höhlungen; auch die rechtsseitige Bronchialdrüse zeigte mehrere Aktinomykoseherde. In den Erweichungsherden der Leber und Lunge wurden zierliche Aktinomycesdrusen zahlreich nachgewiesen.



Fig. 8. Noduläre und ulzeröse Pharyngitis, Laryngitis und Tracheitis actinomycotica beim Rind. Schleimhaut des stark verdickten Kehldeckels, des Kehlkopfes und der Luftröhre mit unzähligen, submiliaren bis linsengroßen, kurzgestielten oder mit breiter Basis aufsitzenden, an der Oberfläche warzig-höckerigen oder exulzerierten, zumeist gruppenweise liegenden Aktinomycesknötchen übersät. Die umgebende Schlundkopfschleimhaut wulstig-fibrös verdickt, enthält viele stecknadelkopfkleine Knötchen, dazwischen lederartige Erosionen.

Seltener ist das Vorkommen aktinomykotischer Prozesse im Psalter, Labmagen, in den Mesenterialdrüsen. WORTLEY AXE fand im 3. und 4. Magen eines Rindes alle Wandungsschichten, auch die Falten des Psalters verdickt, sowie unregelmäßig geformte Herde

purulenter Infiltration und Erweichung, Geschwürsbildung, Petechien und Hyperämie der Schleimhaut; die erkrankten Teile enthielten zahlreiche Aktinomyceskörner.

Eine Seltenheit ist Aktinomykose des Darmes; Ciucci beschrieb eine solche beim Kalbe; die Peyerschen Plaques und andere Stellen der Darmwand erwiesen sich als abszediert und von zahlreichen Strahlenpilzen durchsetzt. Jensen & Rieck sahen einige Male beim Rinde die Leber und den Zwölffingerdarm vermittelst Aktinomykomen durchwuchert; letztere traten als walnußgroße Knoten in der Darmwand der Leber und Netz auf, welche zum Teil durch Fistelgänge kommunizierten.

Während hierzulande Aktinomykose des Bauchfells selten vorkommt, ist dieselbe nach Rasmussen und Jensen bei Rindern Dänemarks ein ziemlich häufiger Fund, wobei meist gleichzeitige Leberaktinomykose zugegen war. Die Aktinomykome des Bauchfells sind von derber, fibröser Kapsel umschlossen und enthalten weiches, schab-

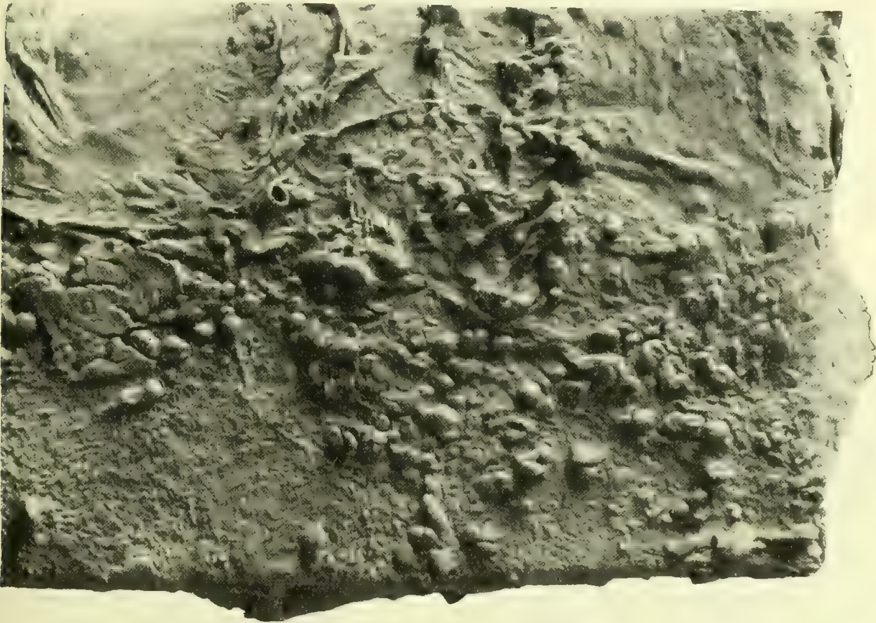


Fig. 9. Peritonitis actinomycotica nodularis s. fibrosa, Parietalblatt vom Rind. Auf dem Peritoneum sitzen Tausende wickenkorn- bis linsengroßer, kurzgestielter, erhabener oder plattgedrückter, grauroter, harter Knötchen, auf deren Schnittflächen gelbe Aktinomyceskörnchen eingesprengt erscheinen. Außerdem ist die Oberfläche getrübt, rauh oder sammetartig, mit filamentösen Wucherungen und zottigen Anhängen ausgestattet sowie durch fibrös-schwartige Auflagerungen verdickt und versteift.

beriges Gewebe, welches graugelb gefleckt erscheint; zuweilen bestehen die multiplen, wickenkorn- bis haselnußgroßen Knoten bei Mischinfektion aus trübgelben Eiterherden und sitzen auf der Magen- bzw. Darm- oder Leberserosa, oder auf dem parietalen Bauchfell; gemeinhin finden sich außerdem starke Adhäsionen zwischen den beteiligten Organen. In letzter Zeit konnte Verfasser bei drei Rindern Bauchfellaktinomykose, zweimal bestimmt primär ohne jede anderweitige Veränderung, einmal sekundär nach voraufgegangener

Kiefer- und Zungenaktinomykose feststellen. Verändert war vorwiegend das Parietalblatt und die Netzserosa, welche stets zahlreiche, oft viele Hunderte miliare bis linsengroße derbe graugelbe oder frisch gerötete, runde, halbkugelig vorspringende Knötchen, oft dutzendweise gruppiert, aufwiesen. Das Peritoneum war rauh getrübt und auf handflächengroße Stellen durch Bindegewebswucherung und viele Pseudoligamente schwartig verdickt und versteift. Die Schnittflächen der Knötchen waren gelb gesprenkelt und enthielten im Zentrum in zerfallenen Rundzellen je eine bis mehrere Pilzdrusen, darum lagen epitheloide Zellen, die von einer breiten Zone fibrösen Gewebes umwallt erschienen. Die Prozesse zeigten mehr Neigung zur Abkapselung als zur Propagation, die Drusen waren vielfach degeneriert und verkalkt. Die regionären Lymphknoten waren zwar vergrößert, aber ohne Herdeinlagerungen.

Die Haut und Unterhaut des Kopfes und Halses ist ebenfalls häufig Sitz von Aktinomykomen, welche nach Bang elastisch derbe, haselnuß- bis faustgroße Knoten in der Regio paroditea und submaxillaris, sowie an den Backen darstellen; dieselben drängen sich durch Verdünnung der Haut immer mehr hervor, brechen schließlich durch und wachsen zu pilzartigen, fleischroten Granulationsknoten mit eingesprengten, gelblichen Pilzdrusen heran; ihre Oberfläche ist mit bräunlichen Krusten bedeckt. Die Haut in der Umgebung der Knoten ist stark verdickt, verhärtet und um die Durchbruchstelle herum narbig eingezogen.

Rabe (Hannöverscher Jahresbericht) beobachtete bei einer Kuh 11 Stück subkutan liegender, haselnuß- bis pflaumengroßer Aktinomykome am Backen, welche durch strangartige Anschwellungen der Lymphgefäße untereinander verbunden waren und von einem hühnereigroßen Aktinomykom am Rande des Nasenloches vermittelst der Lymphbahnen ihre Verbreitung fanden; auch um die ursprüngliche Geschwulst herum erschien eine Menge kleinster Tochterknötchen gelagert. Schreiber berichtet über ein an der Backe eines Rindes sitzendes Hauthorn aktinomykotischen Ursprunges; dasselbe hatte die Gestalt eines Bullenhornes und besaß an der Basis 44 cm Umfang, die Länge betrug 15 cm und zeigte dunkelgraue Farbe, die Oberfläche war blätterig-bröckelig, die umgebende Haut war narbig abgesetzt. Auf dem Durchschnitt wies das Hauthorn in der Mitte einen Bindegewebskern auf, welchem ein 11 cm langes und 3 cm breites, durch Metaplasie entstandenes Knochenstück kappenartig aufsaß; dieser Knochenteil wurde von der überkleidenden, aus kompakter Hornmasse gebildeten Hornkapsel durch eine 2—5 mm dicke Bindegewebsschicht getrennt. Der fibröse Bindegewebskern enthielt erbsen- bis haselnußgroße Hohlräume, welche mit käsig-eiteriger Detritusmasse erfüllt waren; in letzterer fanden sich hirsekorngroße, gelbe, typische Aktinomyceskörner.

Die Hautaktinomykose kann sowohl primären als sekundären Ursprungs sein. Nach Rasmussen kommt die subkutane Aktinomykose auch am Rücken, Ellenbogen, Unterschenkel, sowie als sogen. Knieschwamm vor. Lüpke & Gulyás beobachteten bei Rindern Fälle von Elephantiasis, welche durch den Actinomyces verursacht waren. Die Aktinomykome brechen aber nicht immer direkt durch die Haut, sondern es kommt nicht selten in der derben Anschwellung zur Abszedierung (sogen. kalter Abszeß); derselbe entleert nach spontanem Durchbruch eine dicke, rahmartige Detritusmasse mit zahlreichen gelben Aktinomyceskörnern. Die Abszeßhöhle füllt sich gemeinhin rasch mit Granulationen aus, welche dann wie die Granulationsgeschwülste aus der Oeffnung hervorwuchern; neben dem ersten Durchbruch können sich neue bilden.

In den Lymphdrüsen in der Nähe des Schlund- und Kehlkopfes, zuweilen auch in den Submaxillar-, Ohrspeichel- und Unterkieferdrüsen kommt ebenfalls Aktinomykose vor, wenn der Prozeß von der Maul- bzw. Rachenhöhle oder vom Kehlkopf auf die zugehörigen Lymphdrüsen übergreift; dabei entstehen durch Infiltrationen derbe, walnuß- bis faustgroße Knoten mit Einlagerungen von Aktinomycesrasen; jedoch vereitern oder verkäsen zumeist die aktinomykotischen Lymphdrüsen nicht.

Kowalewsky & Swiatoslawsky beobachteten primäre miliare Lymphdrüsen-Aktinomykose, und zwar in der Hälfte der Fälle in den retropharyngealen Drüsen beim Rinde, wobei die erkrankte Lymphdrüse sich auf das Vierfache vergrößert, sich mit einer Kapsel umgibt und induriert; das Parenchym enthält sehr kleine, weißlichgelbe, harte Knötchen, welche von Bindegewebe umgeben sind und einen Aktinomyces beherbergen. Bang beobachtete öfters Aktinomykose der Lymphdrüsen; so fand er fingerdicke Aktinomykomstränge vom Kiefer zu einer Lymphdrüse abzweigen und in letzterer einen pflaumengroßen Knoten.

An amerikanischen Rindern traf Stolpe relativ häufig Aktinomykose der Lymphdrüsen, und zwar stets in den Kehlgangsdrüsen, nie in den retropharyngealen Drüsen und nur in einem Fall in einer Bugdrüse an; der Prozeß kam sehr wechselseitig, teils akut, teils chronisch vor, zu dessen Nachweis die mikroskopische Untersuchung unerläßlich war. Von Preusse wird eine Lymphdrüsenaktinomykose beschrieben, desgleichen erwähnt Harms öfter Aktinomykome im Bereiche der Ohrspeicheldrüsen.

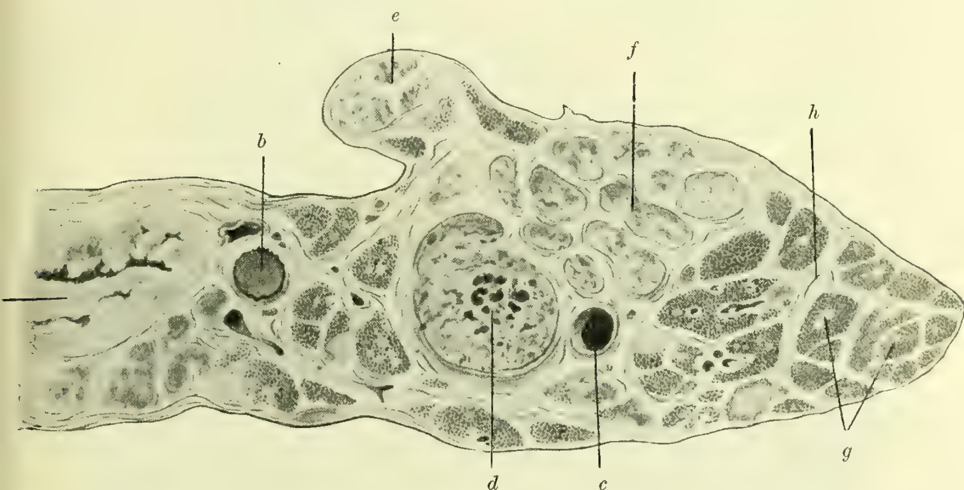


Fig. 10. Lungenaktinomykose des Rindes, Längsschnitt durch einen Vorderlappen, nat. Gr. *a* Schief durchschnittener, zerstörter Bronchus mit homogenem, schleimig-eitrigem Pfropf erfüllt. *b* Querschnitt eines obturierten Bronchus. *c* Dasselbe mit ausgefallenem Pfropf. *d* Aktinomykotische Kaverne, umschlossen von $^1/_4$—$^1/_2$ cm dicker Bindegewebskapsel. *e* Zapfenförmig prominierender, aktinomykotischer Abszeß, infolge schwartiger Bindegewebswucherung der Pleura am Durchbruch verhindert. *f* Von narbig-fibrösem, speckigem Gewebe umkapselte, dichtgelagerte, erbsengroße Aktinomycesknötchen. *g* Miliare und submiliare graue Aktinomycesknötchen in emphysematösem, starrem Lungenparenchym. *h* Auffällig verbreiterte, sehnig weiße, interlobuläre Bindegewebszüge, mit Ausläufern in das interalveoläre Gewebe ausstrahlend.

Die Aktinomykose der Lunge tritt entweder als hanfsamen- bis erbsengroße, disseminierte, graue bis gelbweiße Knötchen (miliare Aktinomykose, Aktinomycestuberkel Pflugs) auf, welche auch nach Bang mit Tuberkulose sehr leicht zu verwechseln sind; oder die

Lunge enthält größere, bis faustdicke Knoten mit zentralen, puriformen Erweichungsherden (lobuläre aktinomykotische Aspirationspneumonie); letztere Form beschreibt Rasmussen (Deutsch. Zeitschr. f. T., Bd. 17, S. 456); die Knoten waren meist walnuß- bis hühnereigroß und über eine mehr begrenzte Lungenpartie ausgebreitet. Manchmal erwies sich die Hälfte eines Lungenlappens fest und hart, auf der Schnittfläche in eine fibröse, sehnige Masse umgewandelt, in welche die Aktinomykome eingelagert erschienen; einmal enthielt ein fibrös degenerierter Lungenteil nur ein mächtiges, kindskopfgroßes Aktinomykom. Bei Lungenaktinomykose konstatierte Rasmussen nicht nur an der Pleura pulmonalis, sondern auch an der Pleura costalis Verdickungen und Verwachsungen mit Bindegewebsneubildung und zuweilen mit mehreren, gestielten Aktinomykomen besetzt, welche auch durch die Pl. costalis hindurch in die darunter liegende Muskulatur wuchsen. R. fand dann häufig die Lymphdrüsen am Brusteingang aktinomykotisch infiltriert. Von den während eines halben Jahres von R. untersuchten 15 Ochsen mit Lungenaktinomykose litten 14 gleichzeitig an Kieferaktinomykose und mehrere von diesen zugleich an Aktinomykomen längs der Zähne und im Schlunde, während nur bei einem Ochsen ausschließlich die Brusthöhle erkrankt war. Die Lungenaktinomykose kann daher einen primären oder sekundären Prozeß nach Aspiration der Keime darstellen oder dieselbe kann auch embolischer Herkunft sein (Pflug, Ponfick, Pusch, Hink, Berndt, Fink, Jensen, Kitt, Moore). Pitt & Martin fanden je einen Fall von primärer Lungenaktinomykose des Rindes. Auch die Bronchial- und Mittelfelllymphdrüsen sind zuweilen, und zwar auch primär aktinomykotisch erkrankt (Ujhely).

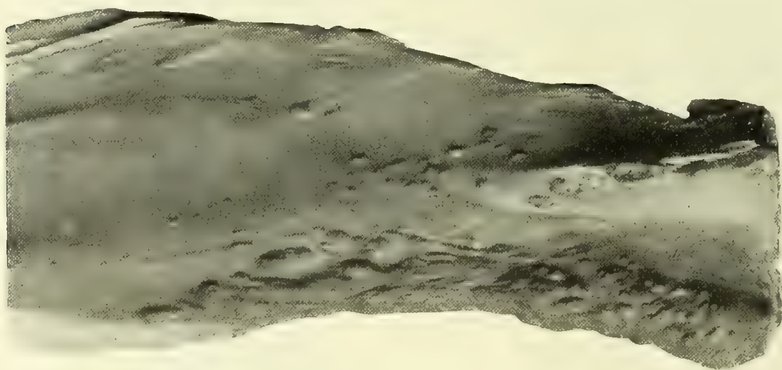


Fig. 11. Actinomycosis nodularis disseminata auf der Nasenscheidewand (linke Seitenfläche) vom Rind. Oben verstreut liegende, submiliare, kegel- oder dornenförmig zugespitzte, unten in Gruppen angeordnete, linsengroße, plattgedrückte Aktinomykoseknötchen.

Auf der Nasenschleimhaut kommt die Aktinomykose nach Bollinger, Jensen, Kitt primär nach Verletzungen der Tiere beim Weidegang auf Stoppelfeldern vor; so traf Jensen Nasenaktinomykose als breiten, granulationsähnlichen Geschwulstbelag mit exulzerierter Oberfläche auf der unteren Nasenschleimhaut.

Schlegel hat zwei Fälle von Nasenaktinomykose bei Rindern beobachtet. Ein Rind zeigte in den beiderseitigen Schleimhäuten der

Nasenscheidewand, der Dütten und des Nasenbodens teils disseminiert, teils gruppenweise angeordnete massenhafte submiliare bis linsengroße, bald kegel- oder dornenförmig spitz sich abhebende, bald plattgedrückte gelbe Knötchen mit intakter Schleimhaut (Actinomycosis nodularis disseminata et confluens, cf. Fig. 11). Am rechten Nasenloch saß ein walnußgroßes Aktinomykom. Während Kiefer und Zunge selbst völlig intakt waren, erschienen die über die Backen hinweg nach dem Kehlgang ziehenden Lymphgefäße beiderseits strangförmig auf Fingerstärke verdickt und mit paternosterartig gelagerten derben Knoten ausgestattet; die submaxillaren, subparotidealen und retropharyngealen Lymphknoten waren wie auch die Tonsillen hühnereigroß, derb und mit puriformen Herden durchsetzt. Der harte Gaumen wies zahlreiche zackige Geschwüre mit kleinsten gelben Knötchen auf. Außerdem bestand Lungenaktinomykose; über ein Dutzend bis haselnußgroßer gelber derber Knoten lagen in allen Lungenlappen verstreut, auf dem Halbierschnitt speckig grauweiß oder erweicht, zahlreiche Aktinomycesdrusen enthaltend.

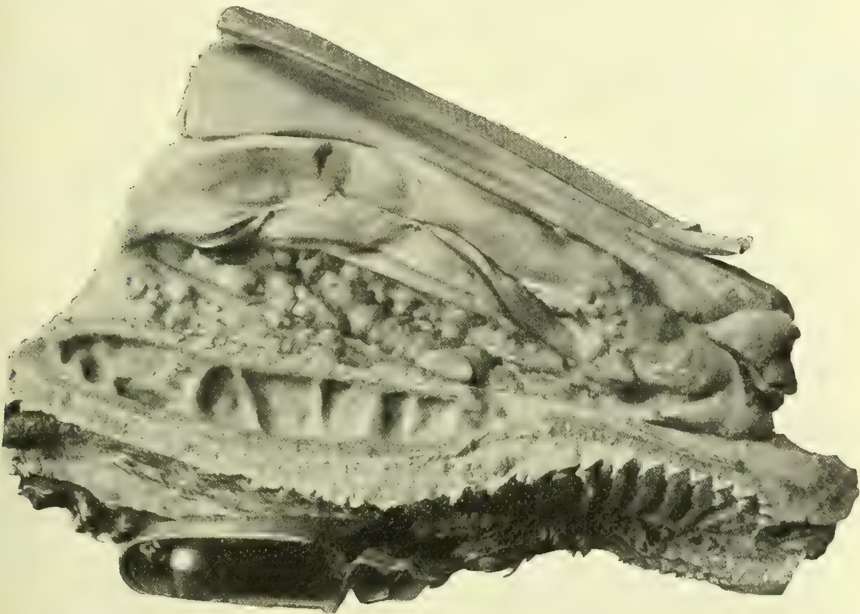


Fig. 12. Infiltrierte und knotige Aktinomykose in der linken Nasenhöhle einer 6-jähr. Kuh. Die untere Nasenmuschel ist in ihrem vorderen Abschnitt auf Gänseeigröße in diffuse, an der Oberfläche exulzerierte, aktinomykotische Infiltration (angeschnitten) umgewandelt, welche das Nasenloch fast ganz verstopfte; dahinter auf der Mucosa disseminierte miliare Knötchen. Der untere Nasengang beherbergt zu fingerdicken Strängen angeordnete Aktinomycesknoten unter intakter Schleimhaut.

Der zweite Fall von Nasenaktinomykose trat bei einer 6-jährigen Kuh auf, bei der Atemnot, Lungenemphysem und Abmagerung Notschlachtung bedingten. Beide Naseneingänge und die vorderen Abschnitte der Nasenmuscheln zeigten diffuse dicke Beläge von aktinomykotischen Granulationswucherungen mit ulzerierten Oberflächen; dieselben verlegten die Nasenlöcher fast ganz. Beide unteren und

mittleren Nasengänge waren durch dichtgesäte erbsen- bis haselnußgroße, teils glasig transparente, teils gelbgetrübte weiche Aktino-

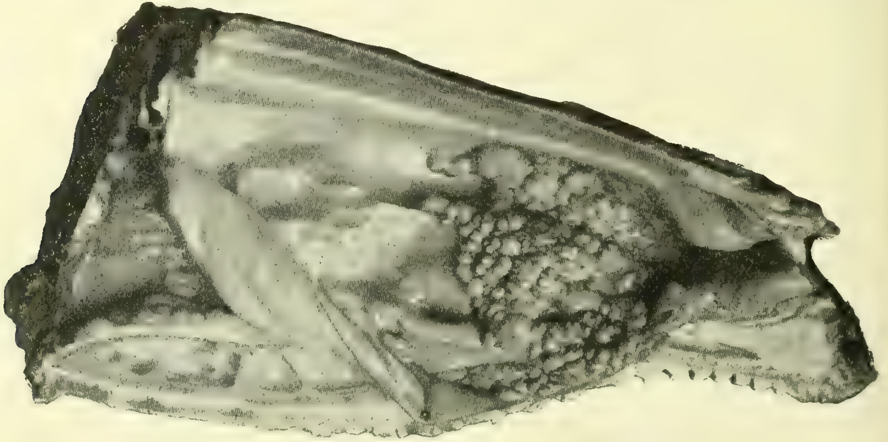


Fig. 13. Knotige Aktinomykose in der linken Nasenhöhle einer 6-jähr. Kuh. Im mittleren Nasengang und in der Höhlung der unteren Concha, die zwecks Sichtbarmachung nach unten umgestülpt ist, liegen auf Handtellergröße regellos gruppierte, warzenähnliche Aktinomycesknoten unter unversehrter Mucosa.



mycesknoten mit darüber hinwegziehender unversehrter Schleimhaut ausgefüllt, in den unteren Nasengängen auf 20 cm Länge (cf. Fig. 12) und in den mittleren Nasengängen prominent, auf Handtellergröße in Gruppen beisammenliegend (cf. Fig. 13), aber auch disseminiert, namentlich auf dem Septum (infiltrierte und knotige Aktinomykose der gesamten beiderseitigen Nasenschleimhäute). Der harte Gaumen und die Backenschleimhäute enthielten zahlreiche münzengroße seichte rotgelbe, zackige Geschwüre mit eingesprengten gelben Körnern, oft konfluierend (Stomatitis actinomycotica ulcerosa, cf. Fig. 14). Auf der Rachenwand und der Haut der Parotisgegend fanden

Fig. 14. Stomatitis actinomycotica ulcerosa auf der linken Hälfte des harten Gaumens einer 6-jähr. Kuh. Die Backenschleimhaut und der Gaumen enthalten zahlreiche seichte zackige und rundliche Geschwüre mit eingesprengten gelben Körnern, oft konfluierend und vielfach von den buccalen Drüsen ausgehend. Oben ein großes lederartiges Geschwür.

sich mehrere tauben- bis hühnereigroße Granulationsknoten; die submaxillaren und retropharyngealen Lymphknoten wiesen aktinomykotische Erweichungsherde in fibrösen Wucherungen auf. Zunge und Kopfknochen waren auch hier frei und nur Weichteile betroffen. Beide Fälle imponierten durch das symmetrische Auftreten der aktinomykotischen Prozesse in beiden Kopfhälften.

Die Aktinomykose des Euters (Mastitis actinomycotica purulenta fibrosa) kommt spontan vor und stellt beim Rinde bohnen- bis hühnereigroße, schon am lebenden Tiere fühlbare Knoten mit fibröser Randzone und mit erweichtem, von Aktinomycesdrusen durchsetztem, gelbem Zentrum dar; oder es tritt eine akute, diffuse, rasch verlaufende Entzündung mit der Tendenz zur Verhärtung auf; disseminierte Euteraktinomykose kommt seltener vor.

Rasmussen beobachtete die Aktinomykose im Kuheuter 4mal; Maxwell 1mal; wennschon ersterer die Infektiosität der untersuchten Euteraktinomykosen nicht nachweisen konnte, so nimmt derselbe hierfür doch eine überaus große Wahrscheinlichkeit an. Jensen publizierte 20 von ihm untersuchte Fälle von Euteraktinomykose der Kühe; er weist darauf hin, daß Euteraktinomykose bei den Kühen öfter, als geglaubt wird, vorkommt und hebt ebenfalls die Möglichkeit der Uebertragung der Aktinomykose durch solche Milch auf Kälber und Menschen hervor. Kowalewsky schilderte ausführlich einige Fälle von Euteraktinomykose. Einen interessanten Aktinomykosefall der Kuh beschrieb Mc.Phail, wobei mit primärer Euteraktinomykose gleichzeitig Lungenaktinomykose kompliziert war. Dieser Forscher glaubt, daß manche primäre Eutertuberkulosefälle in der Tat Euteraktinomykose vorstellen, was durch genaue mikroskopische Untersuchung klarzulegen sei. Williamson teilte einen Fall von primärer Aktinomykose des Kuheuters mit.



Fig. 15. Knotige Aktinomykose des linken Leberlappens (Zwerchfellfläche) vom Rind. Die stark vergrößerte brettharte Leber enthielt unzählige haselnuß- bis kastaniengroße glatte derbe rötlichgelbe Knoten, die auf den Schnittflächen schwartig-fibröse Kapseln und im Zentrum verquollenen hellgrauen Erweichungsbrei mit massenhaften Aktinomyceskörnern aufwiesen.

In der Leber kommt die Aktinomykose in Form fungöser Aktinomykose zuweilen vor (Rasmussen, Jensen, Sanfelice, Balás). Schlegel beobachtete die Leberaktinomykose wiederholt im Gefolge innerer Fremdkörperverletzungen beim Rind. Die Lebern waren über $9^1/_2$ kg schwer, in toto vergrößert, bretthart, graubraun, von glatten, haselnuß- bis kastanien- bis apfelgroßen, abszeßähnlichen, derben, graugelben bis rötlichen Knoten durchsetzt, welche mit schwartig-fibrösen Kapseln umschlossen, bald dicht zusammenliegend, bald singulär auftraten (cf. Abbildung 15) und die auf den Schnittflächen einen verquollenen hellgrauen Erweichungsbrei, mit massenhaften fahlgelben körnigen Aktinomycesdrusen untermischt, enthielten.

Auch in den Nieren wurde die Aktinomykose von Bang und Jensen festgestellt. Ernst beschrieb ein primäres Aktinomykom der Harnblase des Rindes, welches einen faustgroßen Tumor in der Blasenwand des Scheitels vorstellte; der Tumor bestand aus weichem, schabberigem, braungelbem Gewebe und enthielt einige Abszesse mit Aktinomycesrasen. Ein sekundäres apfelgroßes Aktinomykom traf Rieck in der Harnblase beim Ochsen.

Die Aktinomykose des Samenstranges tritt beim Rinde nach Kastrationen in Form arm- bis faustdicker, fibröser Geschwulstmassen auf (Kitt, Mazzarella, Dorn, Petit, Hell, eigene Beobachtungen). Als seltenes Vorkommnis beschrieben Görig und Kowalewsky primäre Aktinomykose des Hodens bei Farren; die Infektion erfolgte dabei von zwei zehnpfennigstückgroßen Hautgeschwüren des Scrotum aus, in deren Umgebung die Haut mit den Scheidenhäuten und dem Hoden verwachsen war; anderweitige aktinomykotische Veränderungen fehlten.

In anderen Organen konnte die Aktinomykose nur vereinzelt nachgewiesen werden, und zwar in der Muskulatur sekundär, von der Haut übergreifend (Brusaferro), in der Milz, im Gehirn, im Rückenmarkskanal (Koorevaar), im Zwerchfall, in den Leistendrüsen, im Uterus, in der Vagina, im Brustbein, den Wirbeln. Aus dem Ssamaraschen Schlachthaus (Journ. f. allg. Veterinärmed., 1907, S. 43) wird über primäre Aktinomykose im Myocard des Rindes in Form von haselnußgroßen weißlichen Knoten berichtet.

2. Beim Schwein.

Beim Schwein wurde die Aktinomykose zuerst von Johne nachgewiesen; er fand die Tonsillen häufig aktinomykotisch erkrankt. — Die Kieferknochen dagegen sind viel seltener, als andere Skelettknochen, beispielsweise die Wirbelsäule, Sitz der Aktinomykose. Ferner ruft der Strahlenpilz beim Schwein oft eine Erkrankung des Gesäuges infolge primärer Infektion durch die Zitzenöffnung hindurch hervor oder infolge hämatogener Infektion, wonach multiple Aktinomycesherde entstehen. Das Euter erscheint dann meist von fungösen, seltener fibrösen (Jensen) Knoten von Kirschkern- bis Faustgröße durchsetzt, welche häufig durch Zerfall vom Zentrum aus in Abszedierung übergehen; im Inhalte derselben sind zahlreiche, schwefelgelbe Aktinomycesdrusen nachweisbar. Durch Fistelgänge können diese Prozesse nach außen durchbrechen, so daß nicht selten kleine oder größere, pilzartige Aktinomykome vorwuchern. Nach Hamoir wird vornehmlich die mittlere Gegend des Gesäuges von Aktinomykose ergriffen. — Außerdem tritt die Aktinomykose beim Schwein nach einer von den Tonsillen aus nicht selten stattfindenden Infektion in der peripharyngealen Region in Form kalter Abszesse auf. Des weiteren kommt die Aktinomykose bei männlichen und weiblichen Tieren nach Infektion der Kastrationswunden vor (Jensen).

Carl beschrieb eine ausgebreitete, von der Kastrationsnarbe eines acht Monate alten, weiblichen Schweines ausgegangene Aktinomykose, welche sekun-

där auf die Serosa des Magens, auf die Leber, das große Netz, die Darmwand, die zugehörigen Lymphdrüsen und auf die Lunge übergriff. Joest beschrieb Nierenaktinomykose beim Schwein, die eine Niere war 5,5 kg schwer und bestand aus grauweißem schwieligen Gewebe, das von zahlreichen Höhlen mit gelblich-eitriger Masse durchsetzt erschien.

Von 1400 in verschiedenen Zeiten geschlachteten Schweinen untersuchte Schlegel 28 Samenstränge, wovon 22 mikroskopisch typische Aktinomycesrasen enthielten; 3 derselben waren von einfachen (nicht tuberkulösen) Abszessen befallen, 2 derselben durch chronische Entzündung bindegewebig induriert und 1 derselben beherbergte ein Exemplar von Cysticercus tenuicollis.

In den oberen Luftwegen (Kehlkopf) und der Lunge des Schweines hingegen tritt die Aktinomykose selten auf. Primäre Lungenaktinomykose bei einem 6—8 Monate alten Schweine beschrieb Schlegel (Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 13, S. 347); alle Lungenlappen waren erkrankt, derb, braunrot, von Tausenden miliarer sandähnlich anzufühlender graugelber Knötchen, fibrös-kalkigen Charakters durchspickt; auch erbsen- und kastanien- bis gänseeigroße weißgelbe lobuläre aktinomykotische Infiltrationen mit stark verbreiterten indurierten Interstitien fanden sich vor. Die Pleura getrübt mit zottigen Bindegewebswucherungen. Die Aktinomycesdrusen waren zahlreich, klein, stark verkalkt.

Die von Schilling und Hollandt beschriebene, seltene Zungenaktinomykose des Schweines bestand in zahlreichen, grauweißen, erbsengroßen, derben Knoten und Abszessen mit dicker Bindegewebsmembran und eitrig-käsigem bis kalkigem Zentrum, dessen Inhalt Aktinomycesrasen aufwies. Rasmussen hat ferner die Aktinomykose beim Schwein noch in der Subcutis am Halse, am Unterarm, sowie an den Hinterschenkeln beobachtet. Schlegel wies primäre periostale Knochenaktinomykose der linken Tibia und des Sprunggelenkes beim Schweine nach, während Johne und Junak Aktinomykose an abnorm vergrößerten, verhärteten Schweinsohren beobachteten. Knoll und Zietschmann fanden auch beim Schweine generalisierte Aktinomykose. — Der sogenannte Actinomyces musculorum suis (Duncker) hat mit der echten Aktinomykose — wie schon Johne & Pflug (s. Deutsch. Zeitschr. f. T., 1887 u. 1890) erörtert und die neuesten Untersuchungen von Davids in Gießen gezeigt haben — nichts gemein.

3. Beim Pferd.

Beim Pferde sind namentlich Fälle von Aktinomykose im Samenstrang (Funiculitis actinomycotica) als chronisch entzündliche, oft umfangreiche fibroplastische Wucherungen im Anschlusse an die Kastration zuerst von Johne, dann von Semmer, Noniewicz nachgewiesen worden (sogenannte Samenstrangfisteln, Champignons); die Wucherungen sind stark fibrös und zeigen nur spärlich die Fistelkanäle, dagegen weisen sie zahlreiche in das fibröse Gewebe eingelagerte, knötchenartige, auf der Schnittfläche leicht prominierende Herde auf, welche bald erbsen- bis haselnußgroß und graurot, oder bald hirsekorngroß und weißgelb aussehen. Diese Herde sind sehr weich und als ein eiterartiges Pfröpfchen heraushebbar, welches punktförmige, gelbweiße Körnchen (Aktinomycesdrusen) beherbergt. Zuweilen finden sich auch größere, langgestreckte Hohlräume mit Wänden aus filzigem, graurotem Granulationsgewebe, welche puriformen Brei enthalten. Diese Wucherungen gleichen somit täuschend den durch den Micrococcus ascoformans hervorgerufenen, enthalten aber den Aktinomyces, und zwar meist in degenerierter Form, d. h. spärlich die an der Keulenbildung präzis erkennbaren Strahlenpilze; viele derselben sind aber homogenisiert oder gekörnt, so daß auch

die mikroskopische Untersuchung der Drusen nicht in jedem Falle die Unterscheidung vom Mykofibrom zu leisten vermag.

Von zwei durch Hartl beschriebenen interessanten Aktinomykosefällen bei Pferden war der eine am Kopf, der andere am Bauche lokalisiert; die Aktinomykose des Kopfes bestand in einer flachen, derben, schmerzlosen Geschwulst des Kehlganges bis über die Ränder der Hinterkiefer hinaus, wobei die regionären Lymphgefäße und Lymphdrüsen sowie die Lippen verhärtet und mit eigroßen Knoten besetzt waren; auch die beiderseitige Ohrspeicheldrüsenregion war von derben knollig-höckerigen Geschwülsten durchsetzt. Haut und Unterhaut dieser Teile waren ferner durch viele kleinere und größere Erweichungsherde zerstört; nach der Maulhöhle hin fand ein Durchbruch statt, während die Kieferknochen intakt blieben. Beim zweiten Fall zeigten sich zuerst in der rechten Flanke und neben dem Präputium drei handtellergroße, derbe Geschwülste, von welchen aus die ganze Bauchwand nach und nach in eine fibröse Masse mit eingestreuten Erweichungsherden umgewandelt wurde; letztere brachen durch Fistelöffnungen nach außen durch und in den am Bauche nach vorn verlaufenden Lymphgefäßen stellte sich Entzündung und Verhärtung ein. Mit einer Stelle der Bauchdecke war der Dickdarm verwachsen.

Außerdem wurde die Aktinomykose beim Pferde auf dem Nasenrücken von Liénaux, in der Submaxillardrüse (Rotzverdacht!) von Baransky, Rasmussen, Jensen, Schmidt & Dalchow, in den Ober- und Unterkiefern von Leblanc, Pilz, Rousselot, an den Lippen beim Pferd von Hallander, Schwarz, Zschokke und beim Maultier von Aubry, in der Zunge ähnlich wie beim Rinde von Truelsen, Struve, Gruber, Hayer und Novotny, in der gesamten Skelettmuskulatur, namentlich der Schulter- und Lendenmuskeln als generalisierte Aktinomykose von Struve & Röttger, in den Rippen und der Tibia eines an Rachitis und Decubitus erkrankten Fohlens von Hamburger beobachtet; Mosselmann erwähnt, daß die Aktinomykose am Fessel eines Pferdes im Gefolge des Hufbeschlages vorkam.

Reinemann fand bei einem Pferde in der Gekröswurzel ein höckeriges, kürbisgroßes Aktinomykom, welches mit Dünndarmschlingen verwachsen, von enorm verdickter Serosa überkleidet und mit Erweichungsherden durchsetzt war. Markus schilderte einen Fall von Mastdarmaktinomykose des Pferdes; in der Mastdarmwand saß ein scheibenförmiges Aktinomykom von 25 cm Durchmesser, in dem der Actinomyces als feine verzweigte Fäden und Sporenkörnchen nachgewiesen wurde. Durch die linksseitige Zitze eingedrungene Euteraktinomykose beobachtete Fünfstück bei einem Pferde, welches infolge der sehr starken Anschwellung der linken Euterhälfte lahm ging. Bei der mit Heilung verlaufenen Operation wurde ein kinderkopfgroßes Aktinomykom exstirpiert.

4. Beim Esel.

In der Zunge und in der Lunge eines geschlachteten Esels, welcher anfänglich Anlaß zu Rotzverdacht gab, stellte Schlegel je ein apfelgroßes Aktinomykom fest. Mitten in der sonst unveränderten Zunge lag eine derbe, graugelbe Geschwulst, welche nach unten und hinten in den Zungenmuskeln und im Kehlgang eine diffuse Verhärtung bildete und sich auf die Submaxillardrüsen und die Lymphgefäße fortsetzte. Der Lungenknoten war gegen die Umgebung scharf abgesetzt und bestand wie der Zungenherd aus einem mäßig entwickelten speckigen Stroma mit Hohlräumen, in denen erweichte Zerfallsmasse und gelbkalkige zahlreiche Körner lagen.

Histologisch-mikroskopisch war die relativ geringe Entwickelung des fibrösen Bindegewebes und das Vorherrschen der Zerfallsprozesse auffallend, in welchen die Aktinomycesdrusen ungewöhnlich zahlreich und oft zu größeren bröckeligen Körnern agglomeriert erschienen, die sich durch starke Degeneration und Verkalkung kennzeichneten.

5. Beim Schafe.

Beim Schafe wurde Lungenaktinomykose von Grips in einem Falle festgestellt, des weiteren sind von Berg unter 400 000 veterinärpolizeilich untersuchten Schafen zwei Fälle von Aktinomykose der Zunge, welche annähernd in der beim Rinde bekannten Weise ergriffen war, sowie eine Lippenaktinomykose in Form kleiner Aktinomykome an der Unterlippe und dem Unterkiefer beobachtet und beschrieben. Bei der Lippen- und Zungenaktinomykose waren zugleich je einmal kleine, aktinomykotische Abszesse der submaxillaren Lymphdrüsen vorhanden.

6. Beim Hirsch.

Einen Fall von Aktinomykose der Leber beim Hirsch erwähnte Schreiber; die Leber erschien um das Doppelte vergrößert und knotig verdickt; über die Oberfläche ragten haselnuß- bis doppeltfaustgroße, nur durch schmale Stränge gesunden Gewebes getrennte Knoten hervor; den Hauptteil der Schnittfläche stellten jene Knoten dar, welche durch speckiges Bindegewebe verbunden waren. Die Mitte der Knoten enthielt puriforme Erweichungsherde, in welchen sich hirsekorngroße, gelbe, stark verkalkte Aktinomycesdrusen befanden.

7. Beim Hunde.

Beim Hunde wurde die Aktinomykose in Form von eitrigen Phlegmonen am Halse und an der Vorderbrust beobachtet; Hartl sah in einem Falle beim Hunde schon intra vitam Asymmetrie des Thorax; links vom Proc. xiphoideus führte eine Fistel bis zum Brustbein und an den Rippenknorpeln saß ein dicker, großer Knoten, welcher bis in das Mediastinum und in die rechte Brusthöhlenhälfte eingedrungen war. Im Cavum derselben fand sich rotbraune Flüssigkeit. Der Krankheitsprozeß drang von außen her in die Brusthöhle ein und die zuerst für ein weiches Sarkom gehaltene Geschwulst wurde bei der Untersuchung von Schnittpräparaten als Aktinomykose erkannt.

Lang & Manasse haben beim Hunde in einer eitrigen Halsphlegmone Aktinomykose nachgewiesen, aus welcher dieselben unter Levys Leitung (l. c.) einen dem Aktinomyces von Wolff & Israel analogen, anaëroben Strahlenpilz reinzüchteten; durch Verimpfung der Pilzdrusen in die Bauchhöhle und die Hoden von gesunden Hunden konnte wiederum Aktinomykose erzeugt werden. Torrance fand bei der Sektion eines wegen Bauchwassersucht getöteten Hundes einen faustgroßen Tumor, welcher den rechten Hinterlappen der Lunge, einen Teil des Herzbeutels und des Zwerchfelles umschloß. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte sich die carcinomähnliche Geschwulst als Aktinomykom heraus, und Fumagalli wies Aktinomycesrasen in einer nußgroßen Anschwellung am Unterkiefer eines Terrier nach, während Bahr die Aktinomykose von drei Hunden bakteriologisch untersuchte; nur Mäuse und Hunde waren durch den fraglichen Pilz infizierbar.

8. Bei der Katze.

Bei der Aktinomykose der Katze sammelte sich in der Peritonealhöhle $^1/_2$ Liter eitriges Exsudat mit massenhaften, blaßgelben, bis 2 mm großen Körnern an; im Netz fand sich ein nußgroßer Knoten und die Leistenkanäle waren mit eingedicktem Inhalt vollgepfropft. In der Pyloruswand des Magens saß ein nekrotischer fisteläbnlicher Herd, welcher jedoch mit der Aktinomykose des Peritoneums nicht in bestimmten ätiologischen Konnex gebracht werden konnte. Die

zahlreichen Aktinomyceskörner enthielten keine Kolben, während die Fäden derselben reichlich verzweigt waren und kleine färbbare Anschwellungen besaßen; dazwischen fanden sich viele kokkenähnliche Gebilde und Kurzstäbchen; in der Umgebung einzelner Pilzrasen waren in Schnitten Riesenzellen nachweisbar.

Nach Rossi erkrankten 2 junge, 40 Tage alte, in einer Kuhkrippe geborene Katzen unter hohem Fieber und Atemstörung; die eine Katze verendete nach 18 Tagen, die andere wurde getötet. Bei der Obduktion waren dieselben mit primärer Lungenaktinomykose behaftet, indem über die Lungen verstreut kleine überragende Knoten eingelagert waren und das Lungengewebe in schwartig-gelbweißes Bindegewebe mit schwefelgelben Aktinomycesrasen umgewandelt erschien.

9. Beim Bären

beschrieb Blair Aktinomykose, welche als Geschwulstbildung im Gesicht auftrat und von Zeit zu Zeit abszedierte, die oberen Halsdrüsen waren enorm vergrößert.

10. Beim Elefanten.

Beim Elefanten ist ein Aktinomykosefall von Bourke beobachtet.

c) Pathologische Histologie der Lungen*).

Nachdem Aktinomyceskeime in den Bronchialbaum aspiriert sind, setzt der Entzündungsprozeß an der Innenwand der Bronchien, der Bronchiolen und Alveolen ein; das Epithel der Schleimhäute derselben wuchert zum Teil, während dasselbe an anderen Stellen desquamiert erscheint, so daß die Aktinomycesdrusen ihr Wurzelgeflecht und die Ausläufer der Strahlenschicht bequem in die aufgelockerten Schleimhäute und Submucosa zu entsenden vermögen; gleichzeitig stellt sich in der Bronchialwand und deren Umgebung eine heftige Rundzelleninfiltration sowie eine von den Bindegewebszellen der Interstitien bzw. von den Epithelien benachbarter Alveolen ausgehende Proliferation ein, wodurch daneben befindliche Alveolen komprimiert bzw. ausgefüllt werden, ein Prozeß, zufolge dessen sich ein miliares Knötchen formiert. Die Lumina der Alveolen, der kleineren und größeren Bronchien sind daher bald mit desquamierten und teilweise degenerierten, bald aber mit gewucherten Epithelien, ferner mit serösem bis croupösem Exsudat, mit Erythrocyten und Leukocyten, später Fibroblasten ausgefüllt; in vielen Bronchien und Bronchiolen sind dieses Exsudat und Infiltrat als schleimähnliche, von der Innenwand zurückgezogene Pfröpfe zu sehen; oft erschienen diese Zellen stark fettig degeneriert, was makroskopisch an der gelben Sprenkelung erkennbar ist.

Die miliaren Aktinomycesknötchen entstehen fast ausschließlich aërogen oder lymphangoïtisch oder aber durch Dissemination, während Ponfick bei einem Kalbe durch endovenöse Injektion von drusenhaltigem Material embolische bzw. hämatogene Knötchen zuwege brachte. Die Pilze können dabei direkt aus der Außenwelt in die Bronchiolen oder Alveolen inhaliert werden, zumeist aber entsteht die Lungenaktinomykose, wie auch in vorliegendem Fall, sekundär nach

---

*) Verf. hat dieselbe hier an der Hand eines selbst untersuchten Lungenaktinomykosefalles des Rindes (s. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1903, Nr. 26) ausführlich beschrieben.

Aspiration der Pilze, welche aus entleerten Aktinomykomen der oberen und mittleren Luft- und Verdauungswege stammen. Sehr häufig werden die Pilzkeime durch Dissemination in die Umgebung des Primärherdes verbreitet, indem dieselben von Wanderzellen aufgenommen und verschleppt werden.

An der Stelle der Niederlassung des Aktinomyceskeimes formiert sich in den Alveolen ein kleinstes Knötchen, in dessen Zentrum meist eine prächtig asterförmige, mit deutlichen Keulen ausgestattete, aber kleine, grazile Aktinomycesdruse liegt; in ihrer nächsten Umgebung ist dieselbe von einer dichten Infiltrationszone von Rundzellen umschlossen, zwischen welchen zuweilen in den Pilzstock eindringende,

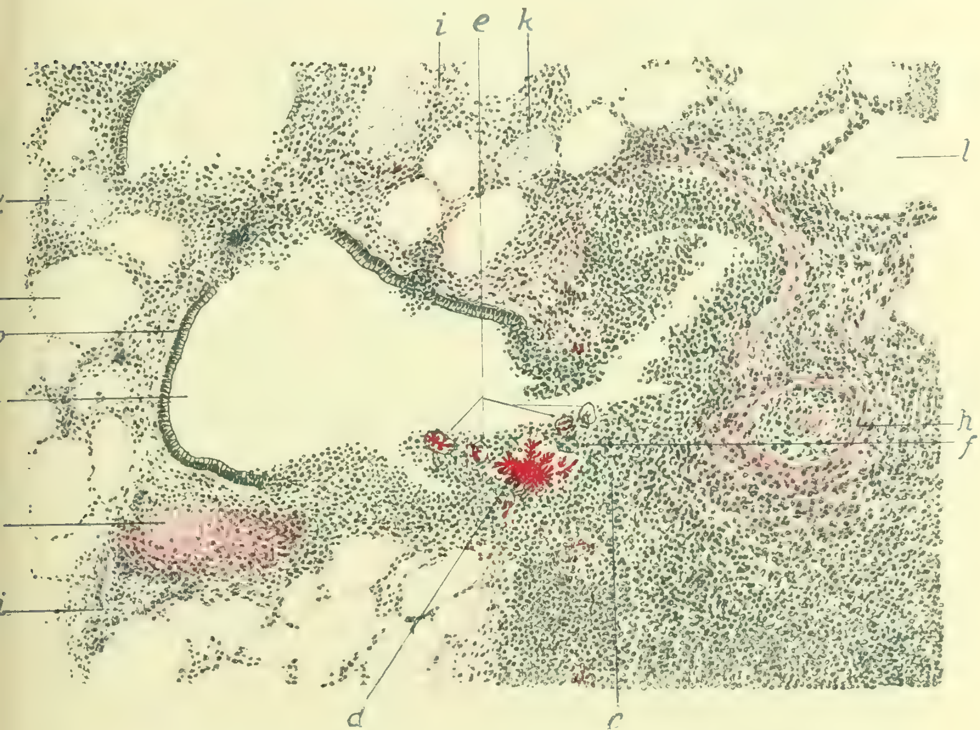


Fig. 16. Lungenaktinomykose des Rindes, Celloidinschnitt. Zeiss, Okul. 2, Objekt. B = 1/85. Gefärbt mit 2-proz. Säurefuchsinlösung (10 g Säurefuchs. S.M.P d. Akt.-Gesellsch. f. Anilinfabrik., Berlin SO., unter Erhitzung gelöst in 425 ccm Wasser, nach dem Erkalten Zusatz von 75 ccm Alkohol, Filtrieren) 10 Min.; Abspülen in Wasser; Nachfärbung in Löfflers Methylenblau 1 : 7 Wasser, 5 Min.; Abspülen in Wasser und Alkohol, Orig. Oel, Balsam. — *a* Bronchus, *b* Bronchialepithel, *c* der die Bronchialwände durchbrechende aktinomykotische Wucherungsprozeß, welcher sich aus üppigem, blaugefärbtem Granulationsgewebe (gewucherten Epithelien, Rundzellen, Fibroblasten) und hellrot gefärbten Bindegewebszügen zusammensetzt; derselbe wird durch die mitten im entzündlich gewucherten Gewebe postierte, intensiv dunkelrot gefärbte Pilzdruse (*d*), sowie durch jüngste, aus kleinsten Fäden, Körnern und kolbigen Anschwellungen bestehenden, in riesenhaften Zellleibern (*e*) gelegenen Stadien des Aktinomyces verursacht. *f* Riesenzelle, *g* peribronchiale Hämorrhagien, *h* sklerotische Arterienwand, deren Lumen nahezu ganz mit Granulationen (im Zentrum noch Erythrocyten) erfüllt ist, *i* durch Bindegewebswucherung verbreiterte Septen, *k* Alveolen zum Teil mit granulierten Massen erfüllt, zum Teil erweitert (*l*).

junge Fibroblasten vorkommen; seltener finden sich hier Riesenzellen, welche als Fremdkörper-Riesenzellen aufzufassen sind. Rings um diesen reaktiven Entzündungsherd liegt als Ausdruck der Wucherung des Grundgewebes eine Schicht von Granulationsgewebe, welches aus mono- und polynukleären Leukocyten sowie aus Fibroblasten mit bläschenförmigen Kernen und spindelförmigen Zellen besteht; die Fibroblasten nehmen peripherwärts zu, während die Rundzellen im gleichen Verhältnis abnehmen. Vielfach ist nachweisbar, daß die Aktinomycesknötchen in Bronchiolen entstehen; Längs- oder Schiefschnitte derselben zeigen im Lumen neben dem Granulationsgewebe Drusen, welche auf einer Seite die Wandung zu durchbrechen im Begriffe sind; auf der gegenüberliegenden Seite der Innenwand hingegen erweist sich das Epithel noch gut erhalten.

Der histologische Bau des Aktinomycesknötchens unterscheidet sich demnach vom Tuberkel wesentlich: während im Aktinomycesknötchen die Rundzellen zentralwärts und die epithelioïden Zellen peripherwärts liegen, ist dies beim Miliartuberkel geradezu umgekehrt, und während das Aktinomycesknötchen überaus gefäßreich erscheint, ist der Tuberkel gefäßarm; die Tendenz zum Zerfall im Zentrum der Aktinomycesknötchen ist viel geringer und der Prozeß der Nekrose viel langsamer, wie beim Miliartuberkel.

Durch Agglomeration bzw. Verschmelzung mehrerer benachbarter Herde entstehen große pneumonische Knoten, deren Zentrum durch Nekrose oder Verkäsung erweicht und in einen kavernösen Destruktionsherd übergeht, während in der Peripherie desselben eine enorme fibröse Bindegewebszubildung zustande kommt. Vornehmlich aber führt der chronische Entzündungsprozeß im interlobulären und lobulären Bindegewebe zu breiten, grauweißen, sehnenartigen Narbensträngen, welche sich weithin in das umliegende interstitielle Gewebe und auch auf die Pleura fortsetzen (indurative, interstitielle Pneumonie), was den ganzen Prozeß zu einem typisch aktinomykotischen stempelt (s. auch Fig. 10).

XIII. Lokale und generalisierte Prozesse.

Hinsichtlich der Lokalisierung der Aktinomykose des Rindes in den einzelnen Organen des Körpers sind offenbar im ganzen die Zunge und die Kieferknochen, die Lippen, die Rachenhöhle, die Ohrdrüsen und die Haut am häufigsten erkrankt; in 105 von Claus gesammelten Fällen war der Kieferknochen (gewöhnlich der Unterkiefer) in 51 Proz., die Zunge in 29 Proz., die Rachenhöhle in 7 Proz., Kehlkopf und Trachea in 6 Proz., die Lunge, Baucheingeweide und Schädelknochen ganz vereinzelt ergriffen. Nach Imminger waren Kopf und Hals in 85—90 Proz., die Zunge dagegen bloß in 4—8 Proz. erkrankt.

Rasmussen beobachtete unter 15 an Lungenaktinomykose erkrankten Ochsen 14mal Kieferaktinomykose, während Kuritzin von 201 erkrankten Rindern nur 3mal Kieferaktinomykose, dagegen fast ausnahmslos Zungenaktinomykose feststellte. In Frankreich trat unter 130 000 Rindern mit 0,7 Proz. Aktinomykose nur 1mal Zungenaktinomykose auf und in Moskau kam nach Oskolkow die Lippenaktinomykose zu 50 Proz. vor. Mari beobachtete im Jahre 1890 unter 2000 in Moskau geschlachteten und untersuchten Rindern in 112 Fällen = 5,6 Proz. Lippenaktinomykose und im Jahre 1892 unter 42 230 geschlachteten und untersuchten Rindern 1030 Aktinomykosefälle, worunter 621mal Lippenaktinomykose festgestellt wurde. Nach Jelenewski entfallen von der Aktinomykose überhaupt auf die Lippenaktinomykose in Moskau 37,9 Proz., in Tiflis 85,9 Proz., in Jelisawetgrad 81,6 Proz., in Nischni-Nowgorod 5,5 Proz., in Jekaterinoslaw 13,9 Proz. In vielen Schlachthöfen aber wird die Lippenaktino-

mykose nicht besonders registriert, daher das nur scheinbare Fehlen derselben. Im Moskauer Schlachthause wurde Aktinomykose des Rindes in den Jahren 1894—1900 nach KOWALEWSKY bei 55 662 Tieren festgestellt, darunter 491 Fälle von Lungenaktinomykose = 0,9 Proz. In anderen russischen Schlachthäusern beobachtete man in den Jahren 1897/98 5 432 Fälle, unter denen 424mal die Aktinomykose ihren Sitz in den Lungen hatte = 7,8 Proz.

Aehnlich wie dies für die Tuberkulose allbekannt ist, kann auch die Aktinomykose beim Rind, Schwein und Pferd generalisiert auftreten; doch ist diese Generalisation nach den Angaben OSTERTAGS ziemlich selten; HERTWIG beobachtete unter mehreren Millionen in Berlin geschlachteter und untersuchter Schweine einen einzigen Fall, bei welchem außer Aktinomykose des Euters erweichte aktinomykotische Herde in den Rückenwirbeln vertreten waren. Auch KNOLL und CARL beschrieben je einen Fall von ausgebreiteter Aktinomykose des Schweines; einmal diente die Kastrationswunde eines weiblichen Schweines als Infektionspforte; von hier aus griff der aktinomykotische Prozeß auf die Lymphdrüsen des Hinterleibes, auf das Netz, auf Magen, Darm, Leber und das Zwerchfell über.

Ferner wurde in Berlin nach OSTERTAG generalisierte Aktinomykose bei zwei Ochsen nachgewiesen; im Anschlusse an die Aktinomykose des Kopfes traten bei beiden Tieren embolische Herde in den Lungen und Lebern und in einem Falle in der Umgebung der Nieren auf. ASSMANN beschrieb 11 Fälle generalisierter Aktinomykose. In Leber, Milz und Lungen eines Schlachtrindes fand GULYÁS apfelgroße aktinomykotische Herde. Nach GEBAUER war eine mit generalisierter Aktinomykose behaftete Kuh außer an Kieferaktinomykose noch an Aktinomykose der Lungen, Bronchialdrüsen, Pleura, Brustbein- und Lendenlymphdrüsen erkrankt. Eine von REMY beobachtete generalisierte Aktinomykose der Kuh bestand in Aktinomykose der Haut, der Subcutis, der submaxillaren und retropharyngealen Lymphdrüsen, des Flotzmaules und der Nasenschleimhaut; die hierbei zuerst erfolglos angewandte Jodbehandlung führte nach und nach zur vollständigen Heilung. JENSEN beschrieb embolische Aktinomykose im zweiten Halswirbel einer Kuh. PRIETSCH wies bei einer achtjährigen Landkuh eine ausgedehnte Aktinomykose nach, welche sich in der Zunge, im Schlunde und Kehlkopfe nebst Lymphdrüsen, in der Lunge und im Dünndarme lokalisiert hatte.

Ausgebreitete Generalisation der Aktinomykose beobachtete beim Rinde HARREVELT, welcher Krankheitsherde in der Zunge, den Lungen, der Leber, Nieren, Bugdrüsen, Achseldrüsen, Mediastinal- und Bronchialdrüsen, Kniefaltendrüsen, in der Bauchwand, in den Rückenwirbeln und im Brustbein antraf. HOHMANN beschrieb eine außergewöhnliche umfangreiche Zungenaktinomykose des Rindes, welche das Schließen des Maules für das Rind unmöglich machte. Aktinomykotische Basilarmeningitis traf PIERONI bei einem an Zwangsbewegungen erkrankten Ochsen, welcher außerdem an Leberaktinomykose gelitten hatte.

XIV. Prophylaxis.

Prophylaktisch wäre beim Menschen das Kauen auf pilzbesetzter Gerste, Gräsern sowie Einatmen von Staubteilen derselben, ferner das Benützen von infizierten Zahnstochern, oder Stroh- und Grashalmen zum Reinigen der Zähne zu unterlassen; kariöse Zähne müßten schon zur Verhütung derartiger Infektionen plombiert werden; Verletzungen sind gegen Infektionen mit Staub, Gerstengrannen, Holzsplitter usw. zu schützen. — Bei den Haustieren ist in erster Linie vor der Verfütterung trockener, pilzbesetzter Gerste und Gräser, namentlich wenn dieselben aus sumpfigen, moorigen oder überschwemmten Gebieten stammen, zu warnen; es sind dabei vorwiegend jüngere Rinder während

des Zahnwechsels gefährdet. Ebenso kann aktinomyceshaltige Einstreu bei Rindern und Schweinen schädlich werden; das Weiden der Rinder auf verdächtigen Stoppelfeldern wäre zu meiden. Bei enzotischem Auftreten der Aktinomykose der Rinder müßte u. a. gänzlicher Futterwechsel erfolgen.

Nach den Ergebnissen der Arbeit von Schukewitsch über Agglutination und Immunisation der Tiere gegen Aktinomykose gelang es, durch monatelange, intravenöse Injektion von Aktinomyceskulturen bei Kaninchen ein diese Aktinomyceten agglutinierendes Serum zu gewinnen, welches verschiedene Aktinomycesarten agglutinierte. Gegen dieselbe Aktinomycesart erlangten Meerschweinchen auch durch subkutane Injektionen Immunität.

XV. Heilbarkeit der tierischen und menschlichen Aktinomykose durch Jodpräparate.

Wie bei der Tuberkulose können auch bei Aktinomykose Fälle von spontaner Heilung nach vollständiger Abkapselung oder Verkalkung der Aktinomycesherde vorkommen. Gegen Haut-, Kiefer-, Drüsen- und Rachenaktinomykome kann chirurgisch durch Exstirpation, Inzision, parenchymatöse Injektionen, auch Aetzen mit Arsenik, Brennen, Bepinselungen eingegriffen werden.

Hinsichtlich der therapeutischen Bekämpfung der chirurgisch unzugänglichen Aktinomykoseformen hat sich in neuerer Zeit nach den Erfahrungen von Ostertag, Nocard, de Jong, Bang, Salmon, Mitteldorf u. a. die innerliche Anwendung von Jodkalium und Jodvasogen (1—2 Teelöffel voll tägl.), Jodolen und Jodipin bzw. die äußere Behandlung mit Jodtinktur, Lugolscher Lösung, Jodvasogen oder Jodipin in Form von Bepinselungen oder parenchymatösen Injektionen sowie mit Jodsalbe als spezifisches Heilmittel bewährt, nachdem schon im Jahre 1885 Thomassen die innerliche Jodbehandlung zuerst empfohlen hatte, wonach aktinomykotische Rinder während 14 Tagen je 6 g Jodkalium gelöst in einem halben Liter Wasser erhalten; nach durchschnittlich acht Tagen stellte sich sichtbarer Rückgang der Krankheit und nach annähernd 14 Tagen Heilung ein. Auch viele andere Autoren bestätigten den spezifischen Heileffekt der Jodpräparate sowohl bei menschlicher, als namentlich tierischer Aktinomykose. So heilte Hutyra durch innerliche Behandlung mit Jodkalium (6 g pro die) nach 23 Tagen vollkommen eine aktinomykotische Kuh, deren Oberlippe zwischen den zwei Mundwinkeln eine Peripherie von 56,5 cm hatte und deren submaxillare Lymphdrüsen ebenfalls stark verändert waren. Strebel erzielte bei sechs Rindern mit Zungenaktinomykose infolge Anwendung der kombinierten Jodbehandlung von Thomassen (lokale Pinselung mit Tinct. jodi, innerlich 6 g Kal. jodatum pro die) ausgezeichnete Erfolge.

Eine Reihe weiterer Autoren wie Ehrhardt, Nelhiebel, Meisinger, Claussen, Janzon, Moussu, Giugas, Popescu, Cavallari, Plotti, Bonaretti, Farmagalli, Freytag, Dorn, Blume verkünden ihre praktischen, zum Teil umfangreichen Erfahrungen mit innerlicher und äußerlicher Jodbehandlung bei Rindern und rühmen durchweg die ausgezeichneten Heilerfolge. Ehrhardt ließ das Jodkalium in Tagesdosen von 8—10 resp. in 2 Einzeldosen von 4—5 g, gelöst in $^1/_2$ Liter lauwarmen Wassers, jeweils vor der Fütterung verabreichen; meist genügte eine 20-tägige Behandlungsdauer zur Heilung. Claussen sah bei einem Rinde auf der Haut des ganzen Körpers Schuppenbildung (Jodismus) auftreten. Remy hat sieben Fälle von Rinderaktinomykose teils lokal mit Jodtinktur, immer aber innerlich mit Jodkalium erfolgreich behandelt, wobei die Rinder bis 720 g Jodkalium erhielten; in einem Falle gingen sämtliche Sym-

ptome, einschließlich der Größe der Geschwülste, erst nach dem Aussetzen der Medikation zurück, flackerten jedoch wieder auf, sobald die Therapie von neuem eingeleitet wurde, um zuletzt nach dem Aussetzen sich auf ein Minimum zu reduzieren; nach Remy beruht die Jodwirkung in einer Reizwirkung der Gewebe durch freiwerdendes Jod, wodurch die Pilze ertötet werden. Nebenwirkungen, wie Abgeschlagenheit, Versagen des Futters sind individuell verschieden und können ausbleiben; in einem Falle stellte sich chronische Jodvergiftung ein; Remy hält wie Ostertag das Jodkalium für ein Specificum gegen den Aktinomyces. Hiernach entfaltet Jod eine spezifische, abtötende Wirkung auf den Aktinomyces.

Demgegenüber fehlte es aber nicht an Gegenstimmen, welche über negative Erfolge mit der Jodbehandlung berichteten. Frick hat die letzteren bei Aktinomykomen im Bereich der Ohrspeicheldrüse beobachtet und führt die Mißerfolge auf die schwieligen, dicken, gefäßarmen Bindegewebskapseln dieser Geschwülste zurück, durch welche hindurch das einverleibte, im Blute kreisende Jodkalium nicht zur Wirkung gelangen kann. Liphardt, Schulze, Frick und Coványi empfehlen daher für solche Aktinomykome den Arsenik in Substanz (0,2—0,5 g); ein solches Arsenikstückchen verbringt man möglichst hinter den Tumor, an den Geschwulststiel, wohin dasselbe durch den Kanal eines Messer- oder Troikartstiches geschoben wird. Nach 2 Wochen bis 4 Monaten stößt sich das Aktinomykom als nekrotisches, kegelförmiges Gewebsstück unter gesunder Granulationsbildung aus, womit Heilung erfolgt.

Da Imminger, Dorn und Belli zuweilen Mißerfolge mit der Jodbehandlung der Aktinomykose hatten, so heilten dieselben das Leiden durch Radikaloperationen (Auskratzung der Granulationsmassen mit dem scharfen Löffel, Ausziehen der betroffenen Molaren) kombiniert mit lokaler Jodtinkturbehandlung. Bei drei Schweinen hat Hamoir bedeutende Aktinomykome des Euters durch Exstirpation geheilt, und Fünfstück schälte aus der linken Euterhälfte einer Stute einen kinderkopfgroßen aktinomykotischen Tumor mit Heilerfolg heraus.

Ingleichen wurde die Jodwirkung gegen die menschliche Aktinomykose vorteilhaft benutzt; so wandte Baracz mit gutem Erfolge Injektionen von Tinct. jodi sowie von 25-proz. Lösungen des Arg. nitricum an. Es kam dabei zur bindegewebigen Abgrenzung der Infektionsherde mit nachfolgender Degeneration und Resorption derselben. Morris wandte die Jodtherapie bei einer binnen $5^1/_2$ Wochen entstandenen, umfangreichen, exulzerierten Aktinomykosegeschwulst in der linken Wange einer 59-jährigen Frau an; in vollen Dosen brachte das Jodkalium, anfangs zu 0,6—1,0, weiterhin bis über 2,6 g 3-mal täglich gegeben, rasche Besserung und Heilung; auch Godlee, Poncet & Berard, Tansini empfehlen Jodkalium in großen Dosen (bis zu 12 g pro die).

Dagegen sieht Lieblein wie Zurinka, Prutz, v. Bramann u. a. in diesem Mittel kein Specificum, aber doch ein mächtiges Heilmittel, welches anscheinend den Aktinomyces nicht ertötet, sondern es bringt den die Pilze bergenden Herd zur rascheren Einschmelzung; am günstigsten liegen dabei die Verhältnisse der Aktinomykose an Kopf und Hals, am ungünstigsten bei Lungen- und Darmaktinomykose. Nach Lieblein erhält Patient täglich 1—2 g Jodkalium in Lösung oder Pulver, allmählich wird die Dosis bis auf 3—5 g pro die gesteigert; die erkrankten Körperpartien werden mit in 10-proz. Jodkaliumlösung getränkten Kompressen bedeckt, wodurch starke Narbenbildung verhindert wird. Nach Abheilung wird das Jodkalium noch längere Zeit, im ganzen oft 100—300 g und darüber verabreicht.

Entgegen den Beobachtungen Nocards sprachen die Versuche Rajewskys für eine bakterizide Wirkung des Jodkaliums in Nährböden; ein Gehalt von $^1/_8$ Proz. Jodkalium verursachte eine hemmende Wirkung auf Aktinomyceskulturen, welche bei $^1/_4$ Proz. noch deutlicher hervortrat; bei $^1/_2$ Proz. hörte

jedes Wachstum auf, weshalb Rajewsky auf eine ähnliche Wirkung des Jodkaliums im Körper schließt.

Nach den bisherigen auffallend gegensätzlichen Erfahrungen der Jodtherapie bei Aktinomykose des Menschen und der Tiere wird es sich fragen, ob dieses Medikament nur auf gewisse Pilzvarietäten des Aktinomyces abtötend wirkt, während dasselbe andere Varietäten des Aktinomyces nicht beeinflußt.

Literatur.

Abée, Beiträge von Ziegler, Bd. 22, 1897.
Acland, Pathological society of London. Lancet, 1886, May 22, p. 973.
Affanassjeff, Tageblatt des 3. Kongr. russ. Aerzte, Petersburg 1889, Nr. 2 u. 6.
— Petersburger med. Wochenschr., 1888, S. 84.
Angerstein, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, S. 659.
Aschoff, A., Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 34—36.
Assmann, Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 12, 63.
Aufrecht, Pathol. Mitteil., 1883.
Babes, Virch. Arch., Bd. 105, 1886.
— Arch. de méd. expér., T. 9.
Balack, Dissert. Leipzig, 1893.
Balás, Husszemle, Bd. 3, 25.
Bang, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 10, 1884.
— Tidsskrift for Veterinaerer, Kopenhagen, Bd. 13, 1883.
Baracz, Przeglad Lekarski 1901, p. 28 und Tagebl. der 9. Vers. poln. Aerzte u. Naturf. in Krakau, 1901, S. 154.
Baransky, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 15, 242.
— Rundschau, 1887, S. 412.
— Deutsche med. Wochenschr., 1887, S. 1065.
Bargum, Inaug.-Diss., Kiel 1884.
de Bary, Vergl. Morphol. u. Biol. der Pilze, Mycetozoen und Bakterien, Leipzig 1884, S. 406.
Bass, Schneidemühls Rundschau, 1886.
Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie, 1890.
Beck, Prager med. Wochenschr., 1900, Nr. 13.
Behla, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 817.
Belli, Il nuovo Ercolani, 1907, p. 71.
Benda, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 11, S. 372.
Bérard & Nikolas, Compt. rend. de la soc. de Biol., 1900, Okt. 19.
Berestnew, N., Dissert. Moskau, 1897.
— Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 29, 94.
— Prag. med. Wochenschr., Bd. 22, 1899.
Berg, Maanedsskrift for Dyrlaeger, Bd. 8, 226.
— Ebenda, Bd. 10, 9.
v. Bergmann, Tagebl. der 59. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte zu Berlin, 1886, S. 113.
Berndt, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1887, S. 340.
v. Bernsdorf, Finska Lägaresällsk. Handlieger, Bd. 36. Ref. in Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 7, 97.
Bertha, Wien. med. Wochenschr., 1888, S. 1181.
Bianchi, Rivista sintetica. Lo sperimentale, 1883.
Birch-Hirschfeld—Johne, Allg. pathol. Anat., Leipzig 1897, S. 391.
Bizzozero, Gazetta degli Ospedali, Milano 1882.
Blair, Americ. vet. rev., Vol. 29, p. 1344.
Blume, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, S. 89.
Bodamer, The journal of comparative medicine and surgery, Philadelphia 1889.
Bollinger, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 3, 1877 und Centralbl. f. med. Wissensch., Bd. 15, 1877.
— Jahresber. der Kgl. Zentral-Tierarzneischule in München, 1876—1877.
— Münch. med. Wochenschr., Bd. 34, 1887.
— Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 2.
Bonaretti, Clin. veter., Vol. 19, 127.
Boström, Verhandl. d. med. Gesellsch. Gießen. Berl. klin. Wochenschr., 1885.
— Verhandl. d. 4. Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1885.
— Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. von Ziegler, Jena, Bd. 9, H. 1, 1890.

BRAUN, Corresp. d. allg. ärztl. Vereines von Thüringen, 1887, S. 38.
BRAMANN, Münch. med. Wochenschr., 1900.
BRENNER, Oesterr. ärztl. Vereinszeit., 1889, S. 149.
BREUER, Veterinarius, 1898, Nr. 15 u. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg., Bd. 11, S. 103.
BRUNS, H., Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895 u. Bd. 26, Nr. 1.
v. BRUNS, Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 236.
BRUSAFERRO, Clinica veterinaria, 1894.
BRUSCHETTINI, Giorn. d. soc. vet., 1899, S. 292.
BUDAY, Orvosi Hetilap, 1889.
CANALI, Rivista clinica di Bologna, 1882.
CARL, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1898, Nr. 5.
CAVALLARI, Clin. veter., 1897, S. 396.
CHIARI, Prag. med. Wochenschr., 1884.
CLAUS, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 13, 290, 1888.
CLAUSSEN, Mitteil. f. Tierärzte, Bd. 3, H. 1.
CIUCCI, Clinica veterinaria, 1884, Nr. 7 und 8.
COHN, 51. Jahresber. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, 1874.
— Beiträge zur Biol. d. Pflanzen, 1875, H. 3.
CONTI, Rivista veneta di scienze mediche, Vol. 3, 231, 1885.
COYON & GOUGEROT, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1910.
CSOKOR, Allgem. Wien. med. Zeitung, 1881, Nr. 43.
DALCHOW, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierh., 1900, S. 362.
DAVIDS, Inaug.-Diss., Gießen 1898.
DESLEX, Schweizer Archiv, 1892.
DIEM, Wochenschr. f. Tierheilk., 1898, S. 167.
DOEPKE, Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 21.
DOMEC, Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1892.
DORN, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, S. 492.
— Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 51, 321.
DUNCKER, Zeitschr. f. Mikr. u. Fleischbeschau, 1884, Nr. 3.
— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 1, 1891, S. 56.
EBERMANN, Dissert. St. Petersburg 1893.
EHRHARDT, Schweizer Archiv, Bd. 38, Nr. 77.
ELSCHNIG, Klin. Monatsbl. f. Augenh., Bd. 33.
EPPINGER, Zieglers Beiträge, 1890.
ERNST, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 11, S. 362.
ESMARCH, 15. Kongr. d. D. Gesellsch. f. Chir. zu Berlin, April 1886.
FADYEAN, Ref. in d. Zeitschr. f. Tiermed., 1889, S. 444.
FAIRWETHER, British medical Journal, June 27, 1896.
FALETTI, Il medic. veter., 1887, S. 252.
FARMAGALLI, Clin. vet., 1902, Nr. 39.
FIRKET, Revue de médecine, 1884.
FISCHER, Diss., Tübingen 1887.
FLEMMING, Veter. Journ., London, 1883.
FREY, Dissert., Tübingen 1897.
FREYTAG, Sächs. Veterin.-Bericht, 1900, S. 52.
FREYTAG, G. W., Dissert., München 1901.
FRICK, Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 4, 407.
FRIEDBERGER & FRÖHNER, Path. u. Ther. d. Haustiere.
FÜNFSTÜCK, Sächs. Veterin.-Bericht, Bd. 44, 167, 1899.
FÜRTHMAYER, Oesterr. Vereinszeitschr., 1887.
FUMAGALLI, La Clin. vet., Th. 1, 1902, S. 208.
GASPERINI, Rivista generale italiana di clinica medica, 1892 und Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 18.
GASSNER, Tierärztl. Mit., 1890 und Berl. tierärztl. Wochenschr., 1890, S. 124.
GAUTIER, Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1891.
GEBAUER, Rundschau a. d. Gebiete d. Fleischbeschau, 1901, S. 177.
GEIGER, Wochenschr. f. Tierheilk., 1897, S. 202.
GERMAIN, Nuovo Ercolani, Vol. 4, 148—278, 1899.
GIUGAS, Il moderno zooiatro, 1898.
GLASER, Dissert., Halle 1888.
GÖRIG, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1900, Nr. 31 und ebenda 1901, Nr. 13.
GÖRING, Wochenschr. f. Tierheilk. und Viehzucht, 1902, S. 265—268.
GOOCH, Journ. of comparat. pathol. and therap., Vol. 7, 59, 1894.
GOUGEROT, Compt. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., T. 67, 578.
GRENSER, Deutsche med. Wochenschr., 1880, S. 319.

Grips, Mitteil. f. Tierärzte, 1895, S. 2.
Grill, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 13.
Greswell, The Veterin., 1885.
Grötzinger, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1894, S. 406.
Gruber, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1895, S. 107.
Gulyás, Husszemle, Bd. 1, Nr. 3.
Habel, Virch. Arch., Bd. 146, H. 1.
Hahn, Jahresber. d. K. Centr.-Tierarzneischule i. München, 1877—1878, S. 132.
Hallander, Svensk Veterinärtidsskrift, Bd. 1, 144, 1896.
Hamburger, Holl. Zeitschr. f. Tierheilk., Bd. 16, Lief. 2—3.
Hamoir, Ann. de méd. vét., 47. Jahrg., S. 251.
— Virch. Arch., 1889, S. 423.
Hanau, Korresp. f. Schweizer Aerzte, 1889.
Hanken, Weekbl. van het Neederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1887, Nr. 20.
Harbitz, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 50, 73, 1898.
Harbitz, F., & Gröndahl, N. B., Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path., L. 1, S. 193, 1911.
Harms, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1888, S. 231, 234.
— Erfahrungen über Rinderkrankheiten. Berlin 1890, S. 266.
Harrefelt, Tijdschr. voor Veeartsenijk., Bd. 27, H. 3.
Hartl, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, Nr. 1.
Harz, Jahresber. der K. Zentral-Tierarzneischule München, 1877—1878, S. 125, und Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1878.
Hayer, Compar. Pathol. and Therapeut., März 1896, p. 43.
Heine, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1897, S. 459.
Hell, Americ. vet. rev., Vol. 33, p. 171.
Heller, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 37, 372, 1885.
Henschel & Falk, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1892.
Hermann, Göhrings Wochenschr., 1891.
Hertwig, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 12, 365.
Hess, Schweizer Arch., 1886, S. 72.
Hesse, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 34.
Hink, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1882, Nr. 46.
Hochenegg, Wiener med. Presse, 1887, S. 538.
Hodenpyl, Med. Report from the pathol. Laboratory of Columbia College, 1890.
Hohenleitner, Wochenschr. f. Tierheilk., 1900, S. 133.
Hohmann, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1902, S. 14.
Hollandt, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 31, 417.
Hummaeus, Diss., Kiel, 1907.
Hummel & Jurinka, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 23. Ref. in Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg., Bd. 6, 34.
Hutyra, Sugárgomba-betegség. Belgyógyászat kézikönyve, szerkesztik, Bókay Arpad. Kétly Károly és Korányi Irigives, Bd. 1, 1893.
— Ungar. Veterinärbericht pro 1896, S. 38.
Janzon, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1899, S. 209.
Jelenewski, Arch. f. veter. Wiss., 1901.
Illich, Beitr. z. Klinik d. Aktinomykose (mit ausführl. Kasuistik), Wien 1892.
Imminger, Adams Wochenschr., 1888, Nr. 18; 1889, S. 149; 1894, S. 35 u. 521.
— Wochenschr. f. Tierheilk., 1899, S. 433.
— Ref. in Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, S. 528.
Jensen, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1893, Bd. 4, 166 u. 175.
Joest, Dresdener Hochschulbericht, 1906, S. 104; 1907, S. 177.
Johne, Bericht über das Veterinärwesen Sachsens für das Jahr 1879, S. 70, 98.
— Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1880, Nr. 48; 1881, Nr. 15.
— Deutsche Zeitschr. für Tiermed., Bd. 7, 1882.
— Centralbl. f. die med. Wissensch., 1882, Nr. 35.
— Bericht über d. Veterinärwesen Sachsens f. das Jahr 1884, S. 40.
— Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1886, S. 73; Bd. 3, 340.
— Kochs Enzyklop. d. Tierheilkunde, Bd. 1, 57.
— Birch-Hirschfeld—Johne, Allgem. pathol. Anat., 5. Aufl., S. 391.
— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1906, S. 700.
de Jong, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1886 u. 1888.
Israel, J., Virch. Arch., Bd. 74, 1878; Bd. 78, 1879; Bd. 87, 1882; Bd. 88, 1882.
— Klin. Beitr. z. Kenntnis d. Aktinomykose des Menschen. Berlin, Hirschwald, 1885.
— Centralbl. f. d. med. Wiss., 1883, Nr. 27.
— Verh. d. Deutschen Ges. f. Chir., Bd. 2, 36, 1886.

Israel, J., Arch. f. klin. Chirurgie, 1887.
— Deutsche med. Wochenschr., 1889, Nr. 9.
Israel, O., Virch. Arch., Bd. 95, 1884; Bd. 105, 1886.
Junak, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1906, S. 618.
Jurinka, Beiträge z. klin. Chirurgie, 1895.
Kapper, Wiener med. Presse, 1887, Nr. 3.
Kieseritzky & Bornhaupt, Arch. f. klin. Chir. 76, 4, S. 835, 1905.
Kijewski, Kronika lekarska, Warschau, 1886, Nr. 13 u. 14.
Kinnel, The veter. journ., 1886, S. 8.
Kischensky, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. 26, 79, 1889.
Kitt, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1891, S. 466 u. 518.
— Münch. Jahresber., 1894/95, S. 34.
— Bakterienkunde, Wien 1903, S. 466.
Klebs, Allgem. Pathol., Bd. 1, 281.
Klemm, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1889, S. 389.
Knoll, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891, Nr. 23.
König, Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 647.
Koranyi, Spez. Pathol. u. Ther. von Nothnagel, Zoonosen, Wien 1897, S. 80.
Koorevaar, Tijdschr. voor Veeartsenijk., 1897.
Kosark, Arch. f. Vet.-Med., 1892.
Köttnitz, Allgem. med. Centralzeitung, 1888, S. 727.
Koványi, Allatorvosi Lapok., Bd. 30, 411.
Kowalewsky & Swiatoslawsky, Journ. de méd. vét., T. 51, 331.
Kowalewsky, Der Bote für öffentl. Veter., 1902, Nr. 21 u. 22.
— Journ. de méd. vétér., T. 54, 512.
— Arch. f. Vet.-Wissensch., 1904, S. 254.
Krantz & Tribout, Recueil de méd. vét. 1895, Nr. 15. Ref. in Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg.. Bd. 7, 58.
Krause, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 7/8.
Krause, Systematik der Streptotricheen in Flügges „Mikroorganismen", Bd. 2, 1896.
Kruse & Pasquale, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 16.
Kubacki, Dissert., 1889, S. 22.
Kundrat, Wien. med. Wochenschr., 1883, Nr. 16.
Lachner-Sandoval, Dissert., Straßburg 1898.
Laker, Wien. med. Presse, 1889, S. 1110.
Langhans, Corresp. f. Schweizer Aerzte, 1888, S. 374.
Lanz, Corresp. f. Schweizer Aerzte, 1888.
Lebert, Traité d'Anat. path. gén. et spéc. Paris, 1857—1861.
Leser, Arch. f. klin. Chir., Bd. 34, 1889.
Levy, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 1 und Bd. 33, H. 1, Orig.
Lieblein, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 28, H. 1.
Liebmann, Arch. per le science med., Vol. 14, 1890.
Liénaux, Ann. de méd. vét., Année 58, S. 14.
Lignières & Spitz, Bull. de la soc. centr., T. 82, 64.
Lindt, Anz. der k. k. Gesellsch. der Aerzte in Wien, 1886.
Loele, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 227.
Lohmann, Arch. f. Zahnheilk., 1902, Nr. 25—26.
Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg., 1899.
Lüpke, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1897, S. 223.
Lungwitz, Sächs. Veter., 1897, S. 139.
Lunow, Dissert., Königsberg 1889.
Magnussen, Dissert., Kiel 1885.
Majocchi, Verh. d. XII. Kongr. d. Ital. Aerzte zu Pavia, 1887; Originalber. d. Monatsh. f. prakt. Dermatol., 1887, Nr. 23, S. 1050.
Mackel, Zeitschr. f. d. ges. Fleischbeschau u. Trichinenschau, Jahrg. 2, S. 20.
Marchand, Aktinomykose, Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde.
Marcus, Beitr. z. Kas. u. Pathol. d. Aktinomykose d. Menschen. Diss., München 1899.
Markus, Tijdschr. voor Veeartsenijk., 1911.
Mari, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1890, S. 406.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, Nr. 24.
Martens, Arch. f. klin. Chir., Bd. 66, 698.
Martin, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 152.
Matschinsky, Klin. Wochenschr., 1888, Nr. 25 u. 26.
Matthiesen, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894, S. 353.
Maxwell, Veterinary Journal, 1899.
Mayer, Prager med. Wochenschr., 1887, Nr. 20.
Meisinger, Tierärztl. Centr., Bd. 18, Nr. 2.

Mertens, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 649.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, 45.
Meyer, Repertorium, 1886, S. 12.
Mitteldorf, Dissert., Donauwörth 1901.
Möller, A., Therap. Monatsh., 1898, Nov.
Möller, Lehrb. d. spez. Chir., Stuttgart, 1891, S. 90.
Moore, Americ. vet. rev., Vol. 30, 181.
Moosbrugger, Beitr. z. klin. Chir., 1886, und Berl. klin. Wochenschr., 1885, S. 67.
Morgen, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 11, 366.
Morris, The Lancet, 1896.
Mossdorf & Birch-Hirschfeld, Jahresber. d. Ges. f. Natur- und Heilk., Dresden, 1882.
Moussu, Rec. de méd. vét. 1896, S. 465.
Müller, Beitr. z. klin. Chir. von Bruns, Bd. 3, 355.
— Dissert., Berlin 1888.
Münch, Corresp. f. Schweizer Aerzte, 1887, Nr. 4 u. 5.
Mundler, Beitr. z. klin. Chir., 1892.
Nelhiebel, Tierärztl. Centralbl., 1895, S. 221.
Neukirch, Ueber Strahlenpilze, Aktinomyceten. Straßburg, Ludolf Beust, 1902.
Neuschied, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1878, Nr. 8.
Neuwirth, Schilffarth, Wochenschr. f. Tierheilk., 1893.
Nikitin, Deutsche med. Wochenschr., 1900, S. 612.
Nicolaus, Inaug.-Dissert., Bern.
Nocard, Bull. soc. centr., 1884, 1893; Rec. 1892, S. 167, 1893, Nr. 23.
Nonievicz, Arch. f. Veter.-Med., 1892.
v. Noorden, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 5, 216.
Novotny, Tierärztl. Centr., Bd. 20, 325, 1897.
Nyström, Tidsskrift f. Veterin., 1895, p. 174.
O'Neill, The Lancet, 1886, Vol. 2, Nr. 8, p. 342.
Ostertag, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, 208, 1893.
— Handb. d. Fleischbeschau, Stuttgart.
Partsch, Bresl. ärztl. Zeitschr., 1881.
— Beitr. z. klin. Chir., Bd. 2, 1886.
— Samml. klin. Vorträge, 1888, Nr. 306/7.
Pawlowsky & Maksutoff, Ann. de l'instit. Past., 1893.
Perroncito, Encyclopedia agraria italian. di Catani, 1875.
— Annali della accademia d'agricoltura, Torino, 1878.
— Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 5, 1879.
Pertik, Orvosi Hetilap, Budapest, 1884. Pester med.-chir. Presse, 1885.
Petit, Bull. de la soc. centr., T. 57, 328.
Petrow, Berl. klin. Wochenschr., 1888, Nr. 27.
— Tagebl. des Aerzte-Ver. Kasan, 1888, Nr. 4—6.
Pflug, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1882, Nr. 14.
Mc. Phail, The Veter. Journ., Vol. 48, 248.
Piana, Arch. per le scienze mediche, Vol. 10, Torino 1886 und Rendiconto dell'Instit. anat.-path. della r. scuola sup. di med. veter. di Milano, 1886.
Pieroni, Journ. de méd. vét., 1900, April.
Pitt, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 134.
Plotti, Clin. veter., Vol. 22, 509.
Poncet & Bérard, Münch. med. Wochenschr., 1900, S. 815.
— — Gaz. des Hôp. 84. 13, S. 181, 1911.
Poncet & Thévenot, Bull. de l'acad. de méd., T. 57, 449.
Ponfick, Bresl. ärztl. Zeitschr., 1879 u. 1885, S. 30.
— Berl. klin. Wochenschr., 1880, Nr. 46.
— Festschr. z. 25-jähr. Jubil. Virch., Berlin, Hirschwald, 1882.
— Virchows Arch., Bd. 74, 60.
— Virchows Arch., Bd. 87, 1882.
— Virchows Arch., Bd. 88, 1882.
Popescu, Revista, 1899, S. 60.
Porauer, Veterinarius, 1898, Nr. 19.
Preusse, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1890, Nr. 3.
— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1900, S. 88.
Prietsch, Ber. üb. d. Veterinärwesen Sachsens, 39. Jahrg., S. 96.
— Ebenda, Jahrg. 46, 1901, S. 44.
Pröger, Ber. üb. das Vetw. i. Kgr. Sachs., f. d. Jahr 1880, S. 78.
Protopopoff & Hammer, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 11, 255.
Pusch, Arch. für wissenschaftl. und prakt. Tierheilk., 1883, S. 447.

de Quervain, Münch. med. Wochenschr., 1899, S. 709.
Rabe, Wochenschr. f. Tierheilk., 1880, Nr. 4.
Rajewsky, Arch. für Veter., 1899, S. 113.
Rasmussen, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 17, 455 u. 457, 1891; Bd. 20, 299, 1894.
Redard, Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., 1887, Mai.
Reinemann, Berl. Arch., Bd. 19, 317.
Remy, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1898, S. 295.
— Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1899, S. 169.
Rieck, Deutsche Veterinärber., 1898, S. 117.
Rivolta, Il med. veter., 1868.
— Giornale di Anatom., Pisa 1875.
— Clinica veter., 1878, p. 149 und Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1879, Bd. 5, 110.
— Sopra un nuovo micromicete del Cavallo. Piacenza 1879.
— Virch. Arch., Bd. 88, 389, 1882.
— Giornale di Anat., Fisiol. etc., 1887, Nr. 3.
Röder, Sächs. Jahresber., 1896, S. 142.
Röttger, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1900, S. 362.
Roger, Aerztl. Intelligenzblatt, 1884, S. 583.
Rogner, Wochenschr. f. Tierheilk., 1893, S. 282.
Rosenbach, Centralbl. f. Chirurgie, 1880.
Roser, Deutsche med. Wochenschr., 1886, S. 370.
Rossi, Il nuovo Ercolani, 1909, S. 1.
Rossi Doria, Ann. del Inst. sperimentale di Roma, 1891.
— Annali d'igiene sperimentale della R. Univ. Roma, Vol. 1, 1892.
Rotter, Tagebl. d. 60. Vers. deutscher. Naturf. u. Aerzte, Wiesbaden 1887, S. 272.
Rousselot, Rec. d'hyg. et de méd. vét. milit., T. 8, 152.
Rowland, Three cases of aktinomyces. Lancet, 1902, 6. Sept.
Rütimeyer, Berl. klin. Wochenschr., 1889, S. 47.
Ruge, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30.
Rullmann, Münch. med. Wochenschr., 1898.
Sabrazès & Cabannes, Münch. med. Wochenschr., 1899, S. 425.
Salmon, Department of agric., 8. und 9. Bericht, Washington 1893.
Sanfelice, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 22, S. 153.
Sata, Centralbl. f. allgem. Pathol., 1900, H. 3/4.
Sauvageau & Radais, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 6, 1892.
Schardau, Ein Beitrag z. Kenntnis der Aktinomykose, Kiel 1890.
Schilling, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 134.
Schlange, Arch. f. klin. Chir., 1892.
Schleg, Bericht über das Veterinärwes. Sachsens f. das Jahr 1888, S. 73.
Schlegel, M., Ergeb. von Lubarsch und Ostertag, Bd. 5, S. 404.
— Zur Lungenaktinomykose. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1903, Nr. 26.
— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 12, 273, 277, 291; Bd. 15.
— Handbuch d. path. Mikroorgan., Bd. 2, 1903.
Schmaltz, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1902, S. 401.
Schmidt, Berl. tierärztl. Wochenschr., Bd. 20, 231.
Schneidemühl, Münch. med. Wochenschr., 1890, Nr. 37.
— Rundschau, 1891, S. 193.
— Vergl. Pathol., 1895.
Schonten, Holl. Zeitschr., Bd. 31, 97.
Schreiber, Bericht über das Veterinärw. Sachsens f. das Jahr 1896, S. 73.
— Ebenda, 1897, S. 74.
v. Schröder, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Nr. 32 u. 33.
v. Schrötter, Intern. Beiträge z. innern Med., Bd. 1, 537.
Schürmayer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, Nr. 2/3.
Schukewitsch, Arch. des sciences biol. St. Petersburg, T. 14, 1.
Schulze, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, S. 52.
Schwarz, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, S. 600.
Semmer, Petersb. Arch. f. Vet., 1887.
Siedamgrotzky, Ber. üb. d. Veter. Sachs. f. d. Jahr 1877, S. 28; 1878, S. 26
Silberschmidt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 38, 345.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 486, 1900.
Skerritt, Amer. journ. of the med. Scienc. 1887, Jan.
Soltmann, Bresl. Aerztezeitschr., 1885.
— Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 24, 130.
Stolpe, Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhyg., Bd. 17, 339.

Strebel, Schweiz. Arch., 1890, S. 16; Bd. 40, 49.
Struve, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 3, 29.
Subbotic, Pester med. chir. Presse, 1886, Nr. 46.
Szénásy, Centralbl. f. Chir., 1886, Nr. 41.
Tansini, Münch. med. Wochenschr., 1900, S. 954.
Tapken, Monatsh. f. Tierheilk., Bd. 4, 22.
Thomassen, L'Echo vétér., 1885.
Tillmann, Münch. med. Wochenschr., 1889.
Tilanus, Münch. med. Wochenschr., 1889, S. 535.
Torrance, The Journ. of comp. Med. and Vet. Arch., Vol. 21, 421.
Truelsen, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1893, S. 39.
Tsilinsky, Ann. de l'inst. Past., T. 13, 492, 1899.
Tusini, Langenb. Arch. f. Chir., Bd. 62, 249.
Ullmann, Wien. med. Presse, 1888, S. 1772.
Unth, Centralbl. f. prakt. Augenheilk., 1894.
Vachetta, Clin. vet., 1882.
Vennerholm, Svensk Veterinärtidsskrift, Bd. 1, 22, 33, 81, 1896.
Walley, L'Echo vétér., 1886.
Weigert, Virch. Arch., Bd. 84, 1881.
Williamson, The Veterinary Journ., Vol. 48, 100.
Winogradow, Russ. Med., 1886, S. 3.
Wolff, M., & Israel, J., Virch. Arch., Bd. 126, 1891.
— Deutsche med. Wochenschr., 1890 u. 1894.
— Virch. Arch., Bd. 151, 471.
Wortley Axe, The Veterin., 1882, S. 811; 1886, S. 313.
Wulff, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1900, Nr. 2.
Zaufal, Prager med. Wochenschr., Bd. 19.
Zemann, Med. Jahrb., 1883.
Ziegler, Lehrb. d. allg. path. Anat.
Zietschmann, H., Sächs. Veterinärber., 1902, S. 260.
Zchokke, Schweiz. Arch. 1883, S. 193; 1888, S. 81; Bd. 44, 303.

Actinobacillosis.

Im Jahre 1902 beschrieben Lignières & Spitz eine in Agentinien zuweilen seuchenhaft auftretende Krankheit, an der bis 50 Proz. der Rinder innerhalb einiger Wochen erkrankten. Wegen des seuchenhaften Charakters derselben und wegen einiger bakteriologischer Abweichungen des Erregers glaubten die Autoren den Separatnamen Aktinobacillose aufstellen zu sollen. In Frankreich haben sie Nocard & Petit, Higgins in Kanada und in Deutschland Bongert & Scheel bei Rindern festgestellt. Die pathol.-anatom. Veränderungen und klinischen Erscheinungen gleichen fast ganz denen der Aktinomykose, wie eitrig zerfallende Granulationsgeschwülste der Haut der Rachengegend und im Rachen, Holzzunge; dagegen bleiben die Kieferknochen, Lungen und Euter meist verschont, während die Lymphknoten häufig erkranken; hierzu gesellen sich Abmagerung, Atmungs- und Schluckbeschwerden, Tod durch Inanition. Die Eiterherde der Geschwülste enthalten hirsekorngroße, aber grauweiß aussehende Körner, welche mikroskopisch betrachtet an ihren peripheren Enden kolbige, fingerförmig verzweigte Gebilde zeigen, während das zentrale Ende zugespitzt ist, so daß zwar Drusen, aber ohne zentrales Fadengeflecht, gebildet werden, sie färben sich mit sauren Farben und Pikrokarminglyzerin, sind aber gramnegativ; isolierte Fäden finden sich nicht im Eiter. Auch beim Schafe kam diese Aktinophytose vor.

Auf den mit zerriebenem Eiter besäten Nährböden gehen schon nach 24 Stunden durchscheinende kleine Kolonien eines kleinen, diplokokkenähnlichen Bacillus oder von Streptobacillen auf, ähnlich dem Geflügelcholerabacillus, in Bouillon lange Kettenverbände bildend; Milch- und Traubenzuckeragar werden nicht zur Gerinnung gebracht, die Indolreaktion fällt nur schwach aus. Das Kulturentoxin erzeugt bei Rindern Temperatursteigerung, Freßunlust, Zittern. Den Rindern subkutan injizierte Bacillen sammeln sich in Leukocyten zu Drusen an; die innere, germinative Zone enthält kleine Bacillen, durch schleimige Substanz zusammengeschlossen; nach außen stehen kleine Kolben vor, die sich sodann fingerförmig verzweigen, vegetative Zone.

Hinsichtlich der Pathogenität erzeugen intraperitoneal eingespritzte Bouillonkulturen bei Meerschweinchen eitrige Peritonitis mit Drusen im Exsudat; nach

subkutaner Injektion bildet sich ein Abszeß ohne Drusen, ebenso bei Pferden, Eseln, sowie Rindern und Schafen, bei den letzteren aber Drusen enthaltend. Fütterungsversuche verliefen negativ. Die natürliche Infektion soll vom Darmrohr ausgehen, was verletzende Pflanzenteile ebenso begünstigen, wie prädisponierende Momente (voraufgegangene Aphthenseuche). Mit der Jodbehandlung wurden in vielen Fällen günstige Erfolge erzielt, jedoch hinterließ das Ueberstehen der Krankheit keine Immunität. Mit Recht fordert KITT Nachprüfung darüber, ob die Aktinobacillose wirklich von Aktinomykose verschieden ist, oder ob nur durch das Kolorationsverfahren die Abweichungen vorgeführt wurden.

Literatur.

LIGNIÈRES & SPITZ, Aktinobacillose. Buenos Aires, **1902**, Bull., **1902**, 450.
NOCARD, Bull. **1902**, 695.
HIGGINS, Die Aktinobacillose. Canad. Dept. Agric. Biol. Labor. Bull., 1, **1904**.
PETIT, Zungenaktinobacillose, Bull., **1905**, 268.
BONGERT, Bakteriol. Diagnostik, Leipzig **1908**, S. 369.
SCHEEL, Ein Beitrag zur Aktinomykose des Rindes. Leipzig, Otto Nemmich, **1910**.

Streptotrichosis canum, Streptotrichose der Hunde, atypische Aktinomykose.

Die Streptotrichosen (atypische Aktinomykosen, Pseudoactinomycosis, Aktinophytosis) werden durch Pilze verursacht, die gleich dem Aktinomyces zwar haarfeine Fäden mit echter Verzweigung und welligem Wachstum bilden, sich durch Fragmentation und Sporenbildung fortpflanzen, sich aber durch das Fehlen der Strahlenkranzformen im tierischen Körper unterscheiden.

Schon RABE hat im Jahre 1888 die im pleuralen und peritonealen Exsudat manchmal auftretenden Körner als Fadengeflechte des von ihm Cladothrix canis bezeichneten Pilzes nachgewiesen, den BAHR 1904 genauer untersuchte. In einem anderen Fall beschrieb TROLLDENIER 1903 den von ihm benannten Actinomyces bicolor. Der Krankheitserreger (Streptothrix s. Actinomyces canis) wächst zu langen verzweigten Fäden aus, die sich meist grampositiv verhalten und an den Enden kolbige Anschwellungen zeigen; sie gleichen daher dem von ISRAEL & WOLFF beim Menschen festgestellten Pilz.

Die Züchtung gelingt anfänglich nur bei Körpertemperatur und in oxygenfreier Atmosphäre, nach Ueberimpfungen auch aërob; nach 3—4 Tagen bilden sich in der Tiefe des Agars weiße, himbeerförmige Kolonien, die aus langen, verzweigten, an den Enden verdickten Fäden, aus kurzen Stäbchen und sporenähnlichen Kokken bestehen. In Bouillon wachsen sie zu stecknadelkopfgroßen Körnern aus; Milch wird nicht koaguliert. Im Tierexperiment riefen Reinkulturen, intraperitoneal auf Mäuse verimpft, erbsengroße Eiterherde am Bauchfell hervor; bei Kaninchen und Hunden entstanden nach subkutaner Injektion haselnußgroße, feste, abgekapselte Knoten, deren Eiter Streptothrixfäden enthielt.

Des weiteren hat TROLLDENIER in den Knoten der Bronchialdrüse und des Gehirnes von einem unter Krämpfen verendeten Hunde, den von ihm als Actinomyces bicolor bezeichneten Erreger isoliert, welcher in Form von reichlich verzweigten Fäden auftrat und sich auf allen Nährböden unter Luftzutritt leicht reinzüchten ließ. Die reichlich aufgegangenen Kolonien bildeten im Zentrum auf Agar einen gelben Farbstoff, während die Peripherie weiß blieb. Im Tierexperiment konnten mit der Reinkultur der Streptothrix Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde leicht, dagegen Geflügel, ein Pferd, ein Kalb schwer und 4 Katzen nicht infiziert werden; durch subkutane Injektion entstanden Abszesse, durch intraperitoneale aber fibrinöse Entzündung mit Knötchenbildung. In den Lungenknötchen des Versuchskalbes bildete die Streptothrix schöne Strahlenpilzformen. Den gleichen Erreger beschrieb JOCHIM bei einem Hunde mit phlegmonöser Halsentzündung und zahlreichen Knötchen in den inneren Organen. SCHLEGEL wies eine Streptothrix canis in den käsig-eitrigen Bronchialdrüsen und den Lungenherdchen bei einem Hunde nach.

Die pathologischen Veränderungen bestehen in Brust- oder Bauchfellentzündung mit eitrigem oder rötlichgrauem Exsudat, in dem weiße Körnchen ebenso wie in den hanfkorn- bis erbsengroßen, derben, graugelben Lungen- und Bronchialdrüsenknoten enthalten sind. Manchmal geht dieser Erkrankung eine torpide phlegmonöse Entzündung oder Abszeßbildung der Gliedmaßen, des Kopfes oder Halses usf. voraus. Die eitrige Flüssigkeit birgt die Pilzkörner. Die Infektion schloß sich an Verletzungen der Zehen (RABE) und der Brustseite (RIVOLTA) an; nach Ausheilen eines Abszesses brechen an andern Körper-

stellen wieder frische aus. Auch die Lungen- und Lymphdrüsenentzündung entsteht nur langsam. — Der von Schlegel beschriebene Fall bedingte bei einem 1 Jahr alten Spitzbastard, der nur kurze Zeit krank war, Aufregungserscheinungen, Schluckbeschwerden und Störungen der Futteraufnahme durch Druck der Bronchialdrüsengeschwülste auf den Schlund. In der Umgebung der Bronchien fanden sich zahlreiche derbe, kleinste Knötchen und derbe fleckförmige, graurote Herdchen mit gelbem, nekrotischem Zentrum. Die Bronchialdrüsen stellten walnuß- bis kastaniengroße, harte Knoten vor, an der Oberfläche höckerig, grauweiß bis graurot; die Schnittflächen wiesen hartes, fibröses Stroma auf, in dem graue und braunrote Herde lagen, deren Zentrum in nekrotisch-eitriger Masse zähschleimige, lichtgraue Körnchen enthielt. Anatomisch bestand also Lymphadenitis chronica necrotica der Bronchialdrüsen und Pneumonia miliaris multiplex necrotica. In vielen Ausstrichen aus dem Eiter der Lymphdrüsen und Lymphknötchen, gefärbt nach Ziehl-Gabbet, wurde eine säurefeste, pathogene Streptothrix canis massenhaft nachgewiesen, ebenso in Schnitten der Lungenknötchen, wenn 2—3 Tage mit Karbolfuchsin bei 38^{0} gefärbt, mit $^{1}/_{2}$-proz. essigsaurem Wasser und Alkohol entfärbt und 2—3 Minuten mit Methylenblau nachgefärbt wurde. Die Schnittbilder zeigten breite fibröse Bindegewebszüge, zwischen denen Herde von Detritusmassen, wie zerfallene Leukocyten, Fibroblasten, und das dichte Gewirr von schlanken, langen, oft durch das ganze Gesichtsfeld verlaufenden und zahlreiche rechtwinklige Verzweigungen aufweisenden Pilzfäden lagen. Die Züchtung gelang nicht, trotz Verwendung vieler, verschiedener Nährböden. 6 Mäuse, 6 Kaninchen und 5 Ratten blieben nach subkutaner, intraperitonealer oder intramuskulärer Infektion mit der die Streptothrix massenhaft enthaltenden Knötchensubstanz gesund. Es handelt sich sonach um eine säurefeste, schwer züchtbare, auf kleine Versuchstiere nicht übertragbare, für den Hund pathogene Streptothrix, die bei frgl. Hunde einen pseudoaktinomykotischen Prozeß in den Bronchialdrüsen und den Lungen verursachte.

Literatur.

Rabe, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1888, S. 65.
Bahr, Zeitschr. f. Tiermed., **1904**, S. 47.
Trolldenier, Ibid., **1903**, S. 81.
Jochim, Inaug.-Dissert., Bern, **1909**.
Schlegel, Zeitschr. f. Tiermed., **1911**.

Nach einer ausführlichen Arbeit von Luginger (Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1904, S. 289) kommt bei Rindern eine Endocarditis valvularis fibrinopurulenta vor, welche zufolge hämatogener Infektion mit einer Streptothrix bedingt wird. Der von ihm Streptothrix valvulas destruens bovis benannte Pilz unterscheidet sich vom Aktinomyces durch das Fehlen der kolbigen Randstrahlung, und die Reinkultur erzeugte nach Impfung bei Ziegen, Kaninchen, Schafen subkutane Abszesse, sowie hämatogen-eitrige Pleuritis und Pseudotuberkulose bei Schafen.

Im Netzmagen und in der Leber eines geschlachteten Rindes wies Schlegel (Zeitschr. f. Tiermed., 1908, S. 291) im käsig erweichten Inhalt von Knötchen und Knoten eine gramfeste, pathogene Streptothrix, ein Gewirr von langen, rechtwinklig verzweigten, wellig verlaufenden Fäden nach. Die Infektion ging von innerlicher Fremdkörperverletzung aus, die zu handdicker, fibröser Verhärtung des Netzmagens und zur Verwachsung mit der Leber führte. Auf der Magenserosa und in der Leber fanden sich zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße, derbe, graugelbe Knötchen, deren Zentrum in getrübter Detritusmasse schleimige Körnchen enthielt, welche aus dichtverflochtenen Mycelfäden mit zahlreichen Verzweigungen bestanden, aber keine Randkolben zeigten, andererseits auch nichts mit Nekrosebacillen gemein hatten.

Als Farcin du bœuf beschrieb (Annales Pasteur, Vol. 2, 1888) Nocard eine in Guadeloupe vorkommende, chronische, eitrige Lymphgefäß- und Lymphdrüsenentzündung beim Rinde. An den Gliedmaßen und am Bauche bilden sich harte indolente Stränge und Knoten mit Eiter, in dem feine lange, dichtverfilzte, grampositive Bacillen enthalten sind, die bei 30—40° C und aërob besonders auf Agar zu feinen verzweigten, sporenbildenden Fadenpilzen (Streptothrix farcini bovis, Nocardia farcinica (Trévisan) auswachsen. Der aktinomycesähnliche Pilz ist auf Rinder, Schafe und Meerschweinchen übertragbar.

VI.

Der Madurafuss.

(Aktinomyces des Fußes, Perical, Mycetom.)

Von

Prof. Dr. **V. Babes**

in Bukarest.

Mit 3 farbigen Tafeln und 1 Figur im Text.

I. Geschichtliches.

Der Madurafuß ist eine besonders in Vorderindien verbreitete, eigentümliche, unförmige, knotige Anschwellung des Fußes mit zahlreichen Höhlen und Fisteln, welche gelbe oder schwarze Pilzkörner enthalten (gelbe und schwarze Varietät). Diese Erkrankung ist seit lange bekannt und bildete schon seit vielen Jahren den Gegenstand genauer Untersuchungen. Zunächst wurde die Krankheit in Indien von englischen Aerzten beschrieben, welche behaupteten, daß dieselbe auf der Insel Madura, im Süden von Hindostan etwa 10° n. Br. vorkomme. Sie wurde hier von Kämpfer im Jahre 1712 zuerst beschrieben, später von Benj. Heyse, von Collebrook. Später erkannte Collas die Krankheit auch in Pondichery und wies deren Verbreitung in ganz Hindostan nach. Heute sind als bedeutendere Krankheitsherde neben Madura, Hissar, Bicanir, Dehli, Bombay, Baratpur bekannt. Ebenso wurden solche in Cochinchina, namentlich in Cho-Quau bei Saïgun durch Chedan festgestellt. Der Madurafuß entwickelt sich ferner bei Personen aus den infizierten Gegenden, welche vor längerer Zeit in nicht ergriffene Regionen eingewandert waren. So beschreibt Collas die Krankheit auf der Insel Reunion und Grand-Moursel auf Guyana bei aus Hindostan Eingewanderten. Bei frisch Eingewanderten kommt hingegen die Krankheit nicht vor.

Im Jahre 1876 ward dieselbe von Kemperer in den Vereinigten Staaten und von Layet in Valparaiso beschrieben; allerdings ist die Beschreibung nicht genügend charakteristisch, so daß es sich allenfalls um eine andere Krankheit des Fußes handeln könnte. Auch in Brasilien in Campinas leidet die ärmere Bevölkerung an einer sehr langsam, progressiv verlaufenden unheilbaren Fußkrankheit Cupim oder Cupy, von welcher Daunt vermutet, daß es sich um Madurafuß handelt, ohne aber zwingende Beweise hierfür zu erbringen.

Erst Delbanco, welcher 1897 Präparate, die Hyde und Adami an das Unnasche Laboratorium eingesandt hatten, untersuchte, stellte das Vorkommen des Madurafußes in Amerika sicher.

Die Krankheit existiert auch in Afrika, wo dieselbe von Nicolle u. a. in Tunis (schwarze oder gemischte Varietät), von Gémy & Vincent in Algier beschrieben wurde. Sie war von Tunis eingeschleppt worden. Mehrfach wurde der Madurafuß dann am Senegal durch Berenger-Ferault, Bourgarel und Borius bei den Eingeborenen konstatiert, und Duval, Carpot, Durand hatten im Hospital von Saint Louis ebenfalls mehrere Fälle beobachtet.

Bassini (1888) beobachtete einen Fall in Padua und auch in Konstantinopel beschrieb Libouroux im Jahre 1886 eine Deformation des Fußes, welche er als Madurafuß bezeichnet; doch könnte es sich in diesem Fall um eine Trophoneurose gehandelt haben, welche nichts mit unserer Krankheit zu tun hat.

II. Klinische Symptome.

Die Krankheit ist in der Regel an einem Fuße lokalisiert, seltener wird sie an den Händen, sehr selten in der Bauchgegend, am Halse und am Kopfe beobachtet. Die Entwickelung ist sehr langsam und progressiv. Die Haut ist oft anfangs empfindlich und schwillt schmerzlos und diffus an, später ist dieselbe höckerig und hart, oft ist sie auch später gegen Druck sehr empfindlich.



Figur 1. Madurafuß mit bedeutender Anschwellung und zahlreichen Fistelgängen (nach Oppenheim).

Zunächst erscheint die Schwellung an der Sohle, wo in der Tiefe bewegliche, schmerzlose, erhabene, rundliche, verschmelzende, elastische, dunkelrote oder violette Knoten auftreten, welche später käsig erweichen und sich durch Fistelgänge öffnen. Nach Entleerung der erweichten Herde, welche oft bis an den Knochen reichen, aber nur selten den Knochen selbst ähnlich der Aktinomykose angreifen, entsteht eine tiefe pigmentierte Narbe, während in der Umgebung neue Knoten auftreten, durch welche der Fuß monstruös anschwillt (Fig. 1). Der Fußrücken bleibt lange Zeit verschont, die

Wadenmuskulatur atrophiert. Gewöhnlich besteht bedeutende Hyperhydrose des Fußes, die Lymphdrüsen sind gewöhnlich nicht geschwollen. In einem Fall fanden Hatch & Childe gelbliche Körperchen in den geschwellten Inguinaldrüsen.

In späteren Stadien greift die Affektion in die Tiefe und verursacht kleinere oder größere Höhlen, sinuöse kommunizierende Kanäle, Periostitis und manchmal selbst Knochenschwund, Veränderungen, welche die Amputation nötig machen (Hewlett). Namentlich die Tarsal-, manchmal auch die Metatarsalknochen sind erweicht und von Höhlen durchsetzt, welche bei der schwarzen Varietät eine harte, dunkle, bei der gelben eine weiche, ockerfarbige, fettige oder gelatinöse Substanz enthalten (Kanthack). Aus den zahlreichen Fisteln ergießt sich eine fötide, eitrige, weißliche oder gelbliche, manchmal hämorrhagische Flüssigkeit, in welcher unter dem Mikroskop nur wenige Eiterkörperchen, aber zahlreiche Bakterien gefunden werden, unter welchen durch Kultur namentlich Staphylococcus pyogenes aureus und albus isoliert werden konnten. Außerdem enthält die Sekretion krümlige oder mamellonierte Körperchen von verschiedener Größe und gelber schwärzlicher Farbe.

Schon im Jahre 1855 behauptete Balliyall, daß die letzteren die Parasiten der Krankheit darstellen, und kurz darauf kultivierte v. Dyke Carter einen Pilz, Chyoryphe Carteri (Berkeley), einen gewöhnlichen Schimmelpilz, welchen er als den Parasiten des Mycetoms betrachtete. Im Jahre 1886 erkannte H. J. Carter die Analogie zwischen Aktinomyces und Madurapilz. Kanthack, Hewlett und Ruelle identifizierten dieselbe Varietät mit dem Aktinomyces, indem bei beiden Affektionen Knochendefekte und Eiterungen vorkommen, Boyce und Surveyor hingegen wiesen auf die wesentlichen Unterschiede im Verlauf der beiden Krankheiten hin: daß das Mycetom chronischer verläuft als die Aktinomykose, bei jenem die inneren Organe nicht angegriffen werden und auch keine Allgemeinerscheinungen bestehen. Man kann dem noch hinzufügen, daß Aktinomyces bisher an den Füßen äußerst selten beobachtet wurde (nur Bollinger beschreibt einen solchen, von einer alten traumatischen Narbe ausgehenden Fall), und daß der Verbreitungsbezirk der beiden Affektionen ein ganz verschiedener ist.

III. Die bei Madurafuß gefundenen Pilze.

Man kann unzweifelhaft verschiedene Parasiten, schwarze, rote und gelbe Arten von Pilzen unterscheiden, welche aber fast genau dieselben Krankheitserscheinungen hervorrufen, und auch die Struktur der Parasiten ist nach Boyce und Surveyor dieselbe, während le Dantec, Nicolle, Oppenheim etc. wesentliche Unterschiede finden.

Zunächst wollen wir die gelbe oder besser graugelbliche Varietät untersuchen. Die etwa stecknadelkopfgroßen, oft zu größeren wulstigen Konkretionen vereinigten rundlichen, nieren- oder maulbeerförmigen, käsigen Körner sind weißlich, gelblich oder rötlich. Unter dem Mikroskop erkennt man im Innern einen Fadenpilz von 1—1,5 μ Dicke mit segmentiertem Protoplasma, und an der Peripherie strahligen, glänzenden, dickeren, längsgestreiften kolbigen oder nach Vincent oft knopfartigen Enden, nach Kanthack ähnlich jenen des Aktinomyces. Dieselben entwickeln sich aber hier nur an den größeren konfluierenden Körperchen (Kanthack).

Die erwähnten Kolben sind immerhin viel mehr in die Länge gezogen und schmäler als die Aktinomyceskolben. Ueberhaupt ist der Strahlenkranz breiter. Nach Unna sind die einzelnen Strahlen große Säulen oder Prismen, die Fäden des zentralen Netzwerkes sind lockerer, mehr schlangenartig gewunden. Im Inneren des Pilzes finden sich nebst dem Mycelium auch blasse, körnige, nicht färbbare Stellen. Im allgemeinen sollen nach Adami und Kirkpatrick die Mycelien reichlicher verzweigt sein als beim Aktinomyces. Die Körner sind im allgemeinen größer als die Aktinomycesrasen. Nach Kanthack bestehen die elementaren Drusen aus einem Mycelium, an das sich nach außen ein Kranz oder besser gesagt eine halbmondförmige Schale zunächst kleiner, klumpiger, dann länger gestreckter, hyaliner Kolben strahlenartig ansetzt. An der offenen Stelle des Kranzes oder der Schale tritt das Mycelium stielartig heraus. Dasselbe bildet nach außen büschelartige Endverzweigungen, die sich hier in hyaline Kolben einsenken, welche dicht aneinandergepreßt den Strahlenkranz bilden. Nach Ausbildung des Granulationsgewebes degeneriert der Strahlenkranz zu einer glasigen, rundlichen, homogenen Schicht, während das Mycel zu einer schwärzlichen Masse zusammenschrumpft und hier Pigment auftritt, welches manchmal die Mycelfäden umgibt. Eigentliche Kolben finden sich demnach nur ganz im Anfang, während dieselben später fächerartig zusammengepreßt, geknickt werden und nach Unna eigentümliche Arabesken oder Fächerpalmenfiguren zwischen den Mycelien bilden. Die Kolben und deren Abkömmlinge sind nur schwer färbbar, da weder das in Anilinxylol fixierte Säurefuchsin noch die Hyalinfärbung die Strahlen des Mycetoms färbt. Das Mycelium des Madurapilzes hingegen wird durch Hämatoxylin und selbst mit Karmin besser gefärbt als das Aktinomycesmycel.

Nach Cunningham findet man Fälle, in welchen keinerlei Pilze nachgewiesen werden können. — Manche Autoren beschreiben in einigen Fällen halbmondförmige fungoide Massen (Hewlett) ohne Keulen oder Strahlen und ohne deutliches Mycelium.

Nicolle beschreibt in Tunis einen Fall mit schwarzen und weißen Körperchen, welcher durch dicke gegliederte Fäden des Aspergillus nidulans erzeugt wurde. Derselbe bildet chromgrüne Rasen und dreieckige, hyphentragende Anschwellungen. Auch in Indien wurden zwei derartige Fälle von Brumpt & Reynier beschrieben. Im übrigen verlaufen diese Fälle den durch Streptothrix erzeugten ähnlich.

Cunningham, welcher den Madurafuß nicht als Pilzkrankheit anerkennt, meint, daß der Pilz im Gewebe nicht aktiv wird, weil hier keine kleinsten färbbaren Fäden gefunden werden. Kanthack ebenso wie Vincent konnten hingegen im Gewebe selbst kleinste lebende Fäden konstatieren. Allerdings ist in älteren Fällen der Pilz abgestorben.

Die Untersuchungen, welche Vincent im Jahre 1891—1892 und 1893 an einem Kranken in Algier ausführte, gestatten eine genauere Bestimmung des Parasiten. Es wurden Gewebsanteile und die Körperchen selbst mikroskopisch untersucht und es konnte der Pilz in Trockenpräparaten, welche mit Löfflerschem Blau oder Fuchsin gefärbt und bei 400-facher Vergrößerung untersucht wurden, leicht dargestellt werden. Immer fanden sich die Körperchen aus einem feinen Mycelium zusammengesetzt. Die einzelnen Fäden verzweigen

sich unter verschiedenen Winkeln, die Zweige sind 1—1,5 μ dick. An der Peripherie sind die Fäden strahlenförmig angeordnet, zeigen aber keinerlei Keulen, wohl aber findet man an den Enden der Fäden oft knopfähnliche, 2 μ dicke Endigungen. Manchmal wechseln hier verdickte und eingeschnürte Stellen ab, wahrscheinlich Involutionsformen, welche sich bloß im Gewebe, nicht aber in den Kulturen finden. Das Protoplasma ist in den Fäden diskontinuierlich angeordnet, bald verdichtet, bald rarefiziert. Im Innern der Fäden findet man unregelmäßige Körner. Oft machen dieselben den Eindruck von unregelmäßigen Streptokokken. Im ganzen gleichen diese Körner Arthrosporen und treten besonders bei Gramfärbung deutlich hervor, während bei Färbung mit ZIEHLscher Lösung die Fäden mehr homogen erscheinen.

IV. Kultur der Pilze.

Es scheint, daß bis zu den Arbeiten von VINCENT einwandsfreie Kulturen nicht erzielt wurden. VINCENT desinfiziert zunächst mittels Aethersublimat, Alkohol und sterilisiertem Wasser die Oberfläche der kleinen Geschwülste, trocknet, sticht mit einem sterilisierten Bisturi ein und aspiriert den Inhalt in eine sterile Pipette. — Anfangs waren die Kulturversuche auf den gewöhnlichen Nährsubstanzen wenig charakteristisch: nur auf einigen Bouillonröhrchen hatten sich nach 14 Tagen sehr kleine, rundliche, graue Körnchen entwickelt, welche durch sukzessive Ueberimpfung allmählich größer wurden, so daß die Bouillonkulturen am Grunde ganz kleine, runde Kügelchen erkennen ließen. Am besten sollen die Kulturen auf Heu oder Strohinfus wachsen (15 g auf 1 Liter Wasser), ebenso auf Kartoffel-, Karotten- oder Zuckerrübeninfus, weniger gut auf Hefeninfus. Das Wachstumoptimum ist bei 37°, bei 4° sistiert das Wachstum; allerdings behauptet J. KOCH, daß das Wachstumsoptimum des Pilzes zwischen 16—22° C läge, doch ist dasselbe wohl bei verschiedenen Stämmen verschieden, nachdem auch meine Kulturen bei 37° ebenso gut wachsen als bei 20°.

Auf den erwähnten Nährböden ist die Entwickelung schneller und reichlicher, namentlich bei Luftzutritt und bei Züchtung in weiten Tuben oder in ERLENMEYERschen halbgefüllten Kölbchen. Tägliches Aufrütteln der Kultur unterstützt das Wachstum. Hier entwickeln sich kleine weißliche Flocken oder größere bis erbsengroße Kolonien, welche oft am Glase haften und im Zentrum braun oder etwa nach einem Monat rosa oder rot werden. Die Flüssigkeit bleibt klar, wird etwas dunkler und von alkalischer Reaktion. Mit der Zeit entsteht an der Oberfläche eine feine weiße, wohl aus Sporen bestehende Effloreszenz. Die Kulturen sind geruchlos.

In Gelatine entsteht längs des Impfstriches eine weißliche, dünne Kultur; besser wächst der Pilz auf einer aus Gelatine und Glyzerin 4, Glykose 4, Heuinfus 100 zusammengesetzten Nährsubstanz. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf Agar ist die Entwickelung sehr gering, während auf Glyzerinzuckeragar große, rundliche, glänzende, gelbliche, später manchmal rötliche oder rote Kolonien bis zu Erbsengröße auftreten.

In der Mitte sinken dieselben ein und bleiben weiß, während in der Peripherie eine rote Zone entsteht; später wird die Kultur matt-

weiß. Die Kolonien haften fest und sind fast hornartig. Der Pilz wächst gut auf Milch, welche nicht koaguliert aber langsam peptonifiziert wird, nicht aber auf Ei, noch auf Serum.

Am charakteristischsten scheinen Kartoffelkulturen zu sein, welche bei 37 ^{0} nach 5 Tagen aufgehen und zunächst isolierte, rundliche weißliche Erhebungen bilden. Dieselben sind etwas in der Kartoffelsubstanz eingewachsen und deprimiert, im Innern hohl. Nach einem Monat beginnen sich die Kolonien rötlich zu färben und werden später orangerot oder dunkelrot, namentlich auf sauer reagierenden Kartoffeln. Manche Kolonien sind wie von einem weißen Pulver überstreut, welches aus Sporen besteht. Der Pilz wächst nur bei Luftzutritt. Aus eitrigem Fistelinhalt wurden noch Staphylococcus aureus und albus isoliert.

Die mikroskopische Untersuchung der Kulturen entspricht den an Krankheitsprodukten gemachten Befunden.

Das Mycelium ist aber in Kulturen etwas dünner, auch finden sich hier nicht die verdickten Extremitäten, welche wohl, wie beim Aktinomyces von Boström angenommen wird, eine Entartung der Fadenmembran unter dem Einfluß des Organismus bedeuten sollen. In alten Kulturen erscheinen hingegen am Ende der Fäden dickere eiförmige Segmente. Im hängenden Tropfen beobachtete Vincent die Entwickelung der Zweige, welche von einem länglichen, stark lichtbrechenden Körper ausgehen. Der Parasit wird durch alle Anilinfarben, besonders auch nach Gram gut gefärbt. Auf sterilem Filtrierpapier angetrocknet, blieb derselbe $^1/_2$ Jahr lebensfähig. Die Sporenbildung ist an die der Luft ausgesetzten Stellen der Kultur gebunden, namentlich häufig an der Oberfläche der Heuinfuskulturen unter der Form eines dünnen matten Häutchens. Uebrigens wurden auch in sterilisiertem Wasser Sporenbildungen beobachtet. Aber auch am Grunde der Kulturen finden sich oft Sporen. Wenn man das Häutchen direkt unter das Mikroskop bringt, findet man dasselbe aus zahlreichen großen, glänzenden, ovoiden, oft zu zweien oder zu kurzen Ketten angeordneten Körperchen von 1,5 μ Dicke und 2 μ Länge zusammengesetzt. Dieselben sind nach Gram gut färbbar. In hängenden Bouillontropfen kann man das Auskeimen derselben in der Längsrichtung erkennen. Die jungen Fäden verdicken sich an der Grenze des Tröpfchens, die Sporen werden bei 85 ^{0} in wenigen Minuten getötet, während die nicht sporenhaltigen Fäden schon bei 60 ^{0} zugrunde gehen.

Unsere eigenen Untersuchungen führten zu ähnlichen Schlüssen. Wir haben dieselben besonders zum Zwecke einer schärferen Differenzierung des Pilzes von anderen Streptotricheen, namentlich von Aktinomyces, mittels Parallelkultur auf demselben Nährboden ausgeführt, und sind hierbei zu folgenden Resultaten gelangt:

Das Wachstum der von uns untersuchten und als identisch befundenen Stämme des Madurapilzes ist auf Agar anfangs nur wenig ausgesprochen; für gewöhnlich ist dasselbe reichlicher auf den unteren feuchten Teilen. Die Kolonien sind nach 12 Tagen 1—2 mm groß, flach, rundlich, weißlich, wenig erhaben, weniger ausgehöhlt als der gleich alte Act. bovis. Gegen die Tiefe zu bieten sie eine halbkugelige Wucherung, indem hier die Begrenzung der Kultur etwas gelatinös und undeutlich erscheint. Eine 20-tägige Agarkultur zeigt an der Oberfläche etwa 3—4 mm große, mehr stumpfkegelige,

erhabene, weißlichbräunliche, hohle Kolonien. Im Kondenswasser finden sich kugelige, flaumige, zart konturierte, frei schwimmende Kolonien von ähnlicher Größe (Tafel I, Fig. 1). Unter dem Mikroskop bemerkt man ein Geflecht dünner, verzweigter Fäden, von etwa 0,5 μ Dicke, mit blassen, welligen Ausläufern, die manchmal mit kleinen Knöpfchen enden, und in manchen Fäden in Abständen große chromatische Körperchen (Tafel II, Fig. 1). In älteren Kulturen bestehen die Kolonien aus einem ziemlich dünnen Fadenfilz, oft aus kokkenähnlichen Gebilden zusammengesetzt, mit der Tendenz, in kleine diplokokkenähnliche Stücke zu zerfallen. Dies berechtigt uns aber noch nicht, von Aktinobakterien zu sprechen, wie es Lignières für derartige Formen vorschlägt, weil ja auch höhere Pilze (Favus) derartige Formen aufweisen.

Eine 9 Tage alte Parallelkultur von Act. bovis zeigt auf gewöhnlichem Bouillonagar an der Oberfläche stecknadelkopf- bis linsengroße, rundliche, glänzende, etwas in die Substanz eingedrückte, vorgewölbte oder unter der Oberfläche entwickelte Kolonien von mehr aromatischem Geruch. Im Kondenswasser finden sich schöne, kugelige, isolierte, von einer durchscheinenden Zone umgebene Kolonien (Tafel I, Fig. 2). Eine 20-tägige Kultur zeigt halbkugelige, 5—8 mm große, gänzlich schwarze, manchmal getrockneten Morcheln ähnliche, poröse Kolonien, welche mittels eines geringen weißlichen Materials auf der Oberfläche wie angekittet erscheinen (Taf. I, Fig. 3). Auf mehr feuchtem Agar sind die Kulturen weniger schwarz und halbkugelig in die Tiefe greifend.

Act. canis. Eine 20-tägige Agar-Agarkultur zeigt an der Oberfläche matte, weißrötliche, flache Kolonien, welche zu einem dicken, eingekerbten, trockenen und matten Ueberzug zusammenfließen. Auf dem Kondenswasser schwimmt ein dickes gefaltetes Häutchen in engem Zusammenhang mit der Oberflächenkultur; aus dieser Kultur wuchern dann stellenweise gelblichbraune, in der Mitte eingesunkene, ebenfalls matte Kolonien von Linsengröße. In alten Agarkulturen sind die Mycelien kleiner, 0,5 μ, mit großen, kokkenähnlichen Haufen und Ketten, im Innern einer homogenen rötlichen Zwischensubstanz. In den Enden der Reihen öfters knopfähnliche Formen, sowie kurze Fadenstücke. Nach der Bienstockschen Methode konnten Sporen nicht nachgewiesen werden. Auch in frischen Präparaten sieht man keine Sporen. Nach Ehrlich färben sich wenige, wellig gebogene Fadenstücke, dann einige verzweigte, diphtheriebacillenähnliche Stäbchen mit kolbigen Enden, endlich kleine, rundliche Körperchen von ungleicher Größe, während die große Masse der Kultur entfärbt ist.

Act. Eppinger ist einer Tuberkelbacillenkultur von gleichem Alter ähnlich. Dieselbe erscheint mikroskopisch als ein dünner Fadenpilz mit rechtwinkligen Verzweigungen. Die Fäden sind zu 0,3—0,4 μ und zu bacillen- oder kokkenähnlichen Gebilden segmentiert. An den Enden knopfähnliche Verdickungen, außerdem nicht selten freiliegende, große, kugelige, dunkelgefärbte Gebilde, endlich kleine, radiär angeordnete, mit Kolben oder Kugeln, blasigen oder kompakten Enden versehene Gruppen.

Der Madurapilz zeigt, auf Glyzerinagar gezüchtet, in 8—14 Tage alten Kulturen bei Körpertemperatur, je nach der Dicke und der Trockenheit des Nährbodens, stecknadelkopf- bis erbsengroße, halbkugelige, glänzende, weißlichgraue, im Innern ausgehöhlte, stark haftende Kolonien. Dieselben dringen in die Tiefe. Die kleinen Kolonien bilden halbkugelige Depressionen, die öfters von einer dünnen, glänzenden Zone umgeben, nicht selten von neuen Generationen überwölbt sind, an der Basis etwas eingesunken, stark nach verschimmeltem Käse riechend. Auch im Kondenswasser finden sich pflaumige, runde, strahlige, erbsengroße, drüsige, gelatinöse, weißliche Kolonien mit weißem Zentrum, von welchem Strahlen zur Peripherie laufen. Es entwickeln sich später auch kleine, geschrumpfte Kolonien von mehr bräunlicher Farbe. In 10-tägigen Kulturen sieht man unter dem Mikroskop kurze, parallele Kokken

und Stäbchen, die sich ganz wie Streptokokken ausnehmen. Einen Monat alte Glyzerin-Agarkultur zeigt längere, gleichmäßig dicke, gekrümmte oder wellig gebogene Fäden, in deren Innerem in weiten Distanzen in der Nähe der oft senkrechten Verzweigungen kleine metachromatische Körperchen zu sehen sind. Der Stamm des Pilzes ist dicker und stärker gefärbt, die Zweige dünn. Nach Gram gefärbt, lösen sich die Fäden in Fadenstücke oder in kurze Bacillen, noch häufiger in streptokokkenähnliche Ketten auf. Außerdem findet man stellenweise rundliche, kokkenähnliche Gebilde, welche im Verlauf der Fäden einhergehen. Von dem Stamm gehen zunächst ungeteilte Fäden ab. Die erste Verzweigung ist dann oft aus bacillenähnlichen Stücken zusammengesetzt, während weitere dünne Verzweigungen Streptokokkenbilder zeigen, welche gegen das Ende zu feine Kokkenhaufen bilden. Häufig verdoppelt sich eine Verzweigung so, daß dieselbe aus doppelten oder mehrfachen Kokkenreihen zusammengesetzt erscheint. In anderthalb Monate alten Kulturen sind die Ausläufer dicker, mit chromatischen Punkten und viel feineren Verzweigungen. (Tafel II, Fig. 3.)

Auf demselben Nährboden zeigt Act. aurantiacus (aus einer tuberkulösen Kaverne) an der Oberfläche eine scharf umschriebene, etwas erhabene glänzende, braune Kolonie in der Form eines Gänseblümchens, mit erhabenem, wulstigem Zentrum. Längs des Impfstichs und auch in der Tiefe Bildung weißlicher, seitlicher Strahlen. Die ebenfalls verzweigten Fäden sind dicker. Die Verzweigungen sind zu kleinen Bacillen oder krümeligen Gebilden entartet, welche aber nach Gram gut gefärbt werden. Einzelne Anteile der Fäden bilden kleine, kolbige Verdickungen. Ein großer Teil der Fäden wird nach Ziehl entfärbt, allein manche Stäbchen, aber auch Fadenstücke mit endständigen, metachromatischen Körperchen bleiben stark gefärbt.

Unser Act. bovis bildet auf Glyzerinagar erhabene, doch den Gehirnwindungen ähnlich gewulstete, dunkelgraue bis schwärzliche, von einer weißen, glatten, glänzenden, am Rande abfallenden, gekräuselten Zone umgebene Kolonien, welche ebenfalls im Innern hohl sind und in der Tiefe halbkugelig, durchschimmernd erscheinen. Die halbkugelige, tiefe Wucherung ist am wenigsten dort ausgesprochen, wo die Kultur von einer breiten Zone umgeben ist. Eine beim Hunde von P. Riegler gezüchtete Aktinomycesart wächst auf Glyzerinagar ähnlich dem Tuberkelbacillus, doch viel reichlicher, mit einer blaßgelben Farbenabtönung, außerdem aber von einer weißen Schicht überdeckt, so daß dessen Wachstum an das Wachstum der höheren Pilze erinnert. Andere Aktinomycesformen wachsen viel verschiedener und nähern sich namentlich den Tuberkelbacillen. Eine einen Monat alte Kultur läßt mikroskopisch längere, gleichmäßig dicke, gekrümmte oder wellig gebogene Fäden erkennen, in deren Innerem in weiten Distanzen in der Nähe von Verzweigungen kleine, metachromatische Körperchen sitzen. Von den Fäden gehen Verzweigungen ab, welche wellig oder spiralig verlaufen und gegen das Ende verdickt sind. Manchmal findet man auch gabelige Zweiteilungen. Ein großer Teil der Fäden ist zerfallen und bildet dicke, unförmliche, rundliche Massen, welche sich nach Gram färben und sich in feine kokkenähnliche Granulationen auflösen.

9-tägige Act.-farcinicus-Kulturen auf demselben Nährboden bieten keine langen Fäden, sondern granulierte Fragmente mit feineren, mit Kolben versehenen Bacillen.

Die 12-tägige Kultur des Act. violaceus auf Glyzerinagar färbt den Nährboden etwas violett, entwickelt sich reichlich in Form von runden, linsengroßen, zusammenfließenden, an der Oberfläche matten, grauvioletten, von einer matten, weißlichen, radiären Zone umgebenen, im Innern vollen Kolonien. Im Kondenswasser unregelmäßige, gelatinöse Flocken.

Auf der Oberfläche des Zuckeragars bildet der Madurapilz eine wulstige, erhabene, strahlig gelappte, der Gehirnoberfläche ähnliche gelblichgraue, über 1 cm breite, große, glänzende, opake Kolonie von der Form eines niederen abgestutzten Kegels. Dieselbe ist etwas in die Substanz eingesunken. Längs des Impfstichs entwickeln

sich feine, strahlige Ausläufer, während am Impfstich selbst und in den tiefen Schichten keine Entwickelung zu erkennen ist. (Tafel I, Fig. 8.)

Auf demselben Nährboden wurde Act. aurantiacus gezüchtet, welcher genau so wächst wie die Tuberkelbacillen. Bekanntlich bildet sich in alten Tuberkelbacillen-Kulturen ebenfalls eine gelbe, selbst orangegelbe Verfärbung. In diesem Falle hatten sich aber neben dem Tuberkelbacillus vom Beginn an orangefarbige Kolonien gebildet, welche leicht isoliert werden konnten; dieselben wuchsen von Anfang an unter der Form matter, orangefarbiger Kolonien. Im allgemeinen bietet Act. aurantiacus auf Glyzerinagar eine matte, orangegelbe, sehr ungleich graue Schicht, ähnlich den Tuberkelbacillen-Kulturen, derselbe wächst aber gut auch auf gewöhnlichem Agar. Er unterscheidet sich vom Tuberkelbacillus durch schnelleres Wachstum, durch den Mangel einer Hautbildung in Bouillon, durch eine graubraune Farbe, im Zuckeragar, aber besonders dadurch, daß er sich nicht oder nur zum kleinen Teil nach EHRLICH färbt.

Act. bovis zeigt auf Zuckeragar ganz auffallende Verschiedenheiten. Eigentümlich ist, daß eine unserer Kulturen, welche weißlich gewachsen war, ohne erkennbaren Anlaß schwarze Kolonien bildete. So wie bei dieser Gruppe im allgemeinen öfters farbige Varietäten entstehen, wäre es auch möglich, die weiße Abart des Madurapilzes in die schwarze Varietät überzuführen. Das Wachstum ist nur an der Oberfläche zu beobachten, unter der Form einer flachen, weißen, glänzenden Kolonie, in deren Mitte sich rundliche, bräunliche Erhabenheiten bilden (Tafel I, Fig. 10).

Act. canis bildet an der Oberfläche eine faltige, matte, weiße Kahmhaut, in der Mitte kugelige, bräunliche Massen, längs des Randes Wucherung der Kolonie in der Form eines feinen, bräunlichen, spitzen Saumes. Längs des Impfstichs Entwickelung von bräunlichen Körnern, mehr an der Oberfläche. Keine Tiefenentwickelung.

Act. Eppinger wächst auf Zuckeragar in Form einer feinstrahligen, gelblichen, glänzenden Kolonie, aus deren eingezogener Mitte sich eine bräunliche, matte, wulstige, pyramidenförmige Erhabenheit entwickelt. Unterhalb der Kolonie längs des Impfstichs feine Ausstrahlungen. In der Tiefe kein Wachstum. (Tafel I, Fig. 10.)

Auf Kartoffel bildet der Madurapilz mehr an den höheren, weniger feuchten Stellen erbsengroße, zunächst blasige, rundliche, doch alsbald eingefallene und lamellös geschrumpfte, festhaftende Kolonien von blaßgrauer oder graurötlicher Farbe, die von einer ähnlichen, rötlichen, mattglänzenden Zone umgeben sind (Tafel I, Fig. 4). Mikroskopisch sind die feineren Verzweigungen streptokokkenähnlich; außer den dicken Stämmen öfters durch parallele Verlötung dünnerer Fäden entstanden (Tafel II, Fig. 4).

Eine aus dem Institut Pasteur stammende Kartoffelkultur verbreitet sich auf die gesamte Oberfläche unter der Form eines glänzenden gefalteten Ueberzuges, welcher mit der Zeit eine dunkelkarminrote Färbung annimmt (Tafel I, Fig. 6).

Act. aurantiacus bildet auf Kartoffel mehr isolierte, matte, krümelige, gelbe Kolonien, welche an den oberen Teilen von einer matten, weißen Zone umgeben sind. Mikroskopisch sieht man Fäden, die an beiden Enden Kolben aufweisen, während in der Mitte feine Granulationen vorhanden sind (Tafel, Fig. 7).

Act. bovis. Eine 14-tägige Kartoffelkultur ist ganz schwarz geworden und bildet dickblätterige, erhabene, strahlig gefaltete, schwarze, festhaftende Kolonien von Erbsengröße (Tafel I, Fig. 5). Nach 30 Tagen ist die Kolonie fast haselnußgroß und von einer schwefelgelben, matten, staubähnlichen Schicht bedeckt, sehr erhaben, etwa einem dickblätterigen Krautkopfe vergleichbar (Tafel, Fig. 6). Eine zweite Varietät des Act. bovis KRÀL (siehe weiter unten bei Gelatine) ist auf Kartoffel kaum aufgegangen, nur an einer Stelle sieht man eine korngroße, bräunliche, warzige, erhabene Kolonie. Unter dem Mikroskop sieht man verzweigte Fäden, homogen, ohne Granulationen; für gewöhnlich sind die Fäden spitz endend. Fast immer sind sie rechtwinklig verzweigt und haben

die Neigung Strahlen zu bilden. (Tafel II, Fig. 2.) Mittels verdünnten Karbolfuchsins färben sich zahlreiche Granulationen, die sich nach Gram entfärben.

Act. canis entwickelt sich gänzlich verschieden, indem die Kartoffel selbst grau wird und an der Oberfläche von einer Wucherung, wie bei Tuberkelbacillen, aber von einer weißen, mörtelartigen Schicht überdeckt wird. Man beobachtet dickere Ketten, namentlich Diplokokkenformen in kompakten Massen.

Act. Eppinger entwickelt sich spät, die Kartoffel wird in den oberen Teilen graubraun, die Kolonien sehen ebenfalls einigermaßen jenen des Tuberkelbacillus ähnlich, sind aber etwas orange gefärbt. Es entwickeln sich kleine, krümelige Erhabenheiten, die von einer gezackten, flachen Zone umgeben sind; die Zonen der einzelnen Kulturen fließen zu einer matten Schicht zusammen. Unter dem Mikroskop erkennt man starre, dunkelgefärbte Stäbchen, welche in Reihen, manchmal verzweigt und unter Kolbenbildung auftreten.

Act. farcinicus. Die ganze Oberfläche ist von ungleich großen Granulationen, von gelblichgrauen, besonders an den oberen Teilen grünlichschattierten, rosettenförmigen, erhabenen Kolonien bedeckt, welche ebenfalls an Tuberkelbacillen erinnern. In den unteren Partien erheben sich ähnliche Kolonien auf einem fast weißen, matten Grunde. Mikroskopisch findet man namentlich Kolben und rigidere Fäden, die zerbrechlich sind. An den Enden besitzen dieselben die Neigung, Verdickungen zu bilden, die spitz enden; man könnte von umgekehrten Kolben oder Birnen sprechen.

Act. violaceus entwickelt sich auf Kartoffel unter der Form einiger isolierter, linsengroßer, erhabener, wulstiger, matter, blaugrauer Kolonien von einer blaßvioletten Verfärbung des Nährbodens umgeben. Später ist die Oberfläche von glänzenden, rundlichen, zusammenfließenden Kolonien bedeckt. Unter dem Mikroskop sieht man fragmentierte, kurze Fadenstücke, von etwa 1 μ Dicke, welche immer verzweigt sind; dieselben haben gewöhnlich infolge ihrer eigentümlichen Verzweigung die Form eines Y; außerdem kurze, gekrümmte Fadenstücke. An den Enden unbedeutende Verdickung.

Die Kulturen des Madurapilzes auf Glyzerinkartoffel sind makroskopisch jenen auf einfacher Kartoffel ähnlich. Mikroskopisch zeigen sie Ausläufer mit nur wenigen Verzweigungen, indem dieselben mehr spitzwinkelig und welliger sind. Die Verzweigungen sind zugespitzt und, wenigstens zu Beginn, weniger zahlreich; von diesen zweigen sich Ausläufer ab, die an beiden Enden spitz erscheinen. Die Fäden sind zu Körnchen zerfallen. Es bilden sich keine Strahlen, sondern Knäuel oder verklebte Fäden.

Act. aurantiacus. Mikroskopisch sieht man Kolbenbildung, die stark an jene des Diphtheriebacillus erinnert. Die Kolben sind aber lang und von längeren granulierten Fäden ausgehend. Sie sind nach Ziehl weniger färbbar als nach Gram.

Act. bovis. Unter dem Mikroskop findet man Diplokokken oder kurze Diphtbakterien, die viel dicker sind als der Madurapilz, außerdem blasse Fäden und eine granulöse Masse. Act. bovis Král wächst hier wie auf Gelatine (siehe weiter unten), doch werden die erhabenen Leisten gänzlich schwarz.

Act. Eppinger zeigt auf Glyzerinkartoffel ein Wachstum, das dem der Tuberkelbacillen-Kolonien ähnlich ist, doch ist die Farbe mehr weiß und die Kultur mehr mörtelartig. Mikroskopisch sieht man viel dickere, wellige Fäden, kurze mit Kolben versehene Bacillen wie bei Diphtherie.

Act. violaceus zeigt auf diesem Nährboden geringeres, feuchtes Wachstum.

Auf Gelatine zeigt der Madurapilz nach sechs Tagen einige feinste weißliche Punkte.

Act. aurantiacus entwickelt sich wie die weiter unten zu schildernden Act. canis und Eppinger, nur ist die Kolonie nicht weiß, sondern grau, etwas durchscheinend, und finden sich in der Mitte etwas eingesunkene, orangefarbene Körner und auch in der Tiefe sind die Kolonien dunkelgelb gefärbt. Er bildet auf Gelatine an der Oberfläche eine flache, matte, etwas eingesunkene, gelbliche Kolonie. In der Mitte derselben sieht man eine hirsengroße, orangegelbe, warzige, erhabene Kolonie. In der Tiefe ist kaum Wachstum zu bemerken.

Act. bovis (Kràl) verflüssigt Gelatine ganz wenig an der Oberfläche, bildet weißliche oder graue oder öfters etwas rötliche, glänzende, erhabene Kolonien von Stecknadelkopfgröße, entwickelt sich gut in der Tiefe in der Form kleinster weißer Körnchen, besser in der oberflächlichen Schicht. Ein zweiter Stamm verflüssigt die Gelatine kaum, bildet an der Oberfläche stecknadelkopfgroße, halbkugelige, weißlichgraue, etwas eingesunkene, ein wenig in die Tiefe vorgewölbte, in der Mitte bräunliche, von einem feinen Strahlenkranze umgebene Kolonien. Die erstere Varietät bildet nach sechs Tagen schon etwa erbsengroße, erhabene, gesetzte, gelbliche, in der Mitte graue Kolonien.

Act. canis bildet auf Gelatine eine flache, scharf umschriebene, weißliche, fein warzige Schicht. Längs des Impfstiches Entwickelung nur nahe an der Oberfläche. In der Mitte der Kolonie mehrere hirsengroße, matte, etwas gelbliche Körner. Act. canis und Eppinger, welche in Gelatinekultur sich sehr ähnlich sehen, beide wenig in die Tiefe greifend, seitliche Anthraxbacillen ähnliche, Strahlen und an der Oberfläche etwas eingesunkene, flache, lappige, matte, scharf umschriebene Kolonien bildend, unterscheiden sich dadurch, daß bei Act. canis die Kolonie weiß und matt ist, in der Mitte mit mehr eingesunkenen, orangefarbigen Körnern, während die Kolonien des Act. Eppinger im ganzen gelblich, etwas durchscheinend sind.

Act. farcinicus Nocard wächst auf Gelatine mehr in den oberflächlichen Schichten. An der Oberfläche namentlich erheben sich weißlich-gelbliche, stalaktitenförmige, spitzige, zusammenfließende Kolonien, welche mit dem Madurapilz nicht verwechselt werden können.

In der Milch, die nicht koaguliert wird, bietet der Madurapilz eine schmale, gelbliche, durchscheinende Schicht. Die Kolonie zeigt wellige Fäden.

Act. aurantiacus koaguliert ebenso wie die übrigen untersuchten Formen Milch nicht, bietet in der oberen Fettschicht der Milch orangegelbe Kolonien.

Act. bovis. Auf Milch entsteht eine bräunlich gefärbte, aus kleinen, rundlichen Körnern bestehende, oberflächliche Kolonie. Man findet vielfach charakteristische Fäden, allein es besteht keine Neigung zur Granulationsbildung; die transversalen Verzweigungen sind stark ausgesprochen.

Act. canis bildet in der Milch zahlreiche kurze Ketten.

Act. Eppinger zeigt kein deutliches Wachstum, obwohl eine reichliche Fettschicht auftritt. In der Milch sieht man dickere Stäbchen mit langen Kolben und granulöse Fäden, die zur Kolbenbildung neigen.

Act. farcinicus zeigt an der Oberfläche der Milch eine durchscheinende Schicht mit gelblichen Körnern.

Act. violaceus veranlaßt an der Oberfläche geringe, bläuliche Verfärbung ohne deutliche Koloniebildung.

Der in Bouillon gezüchtete Madurapilz zeigt oft erbsengroße, wulstige, gelatinöse, an der Peripherie durchsichtige, weißliche Kolonien mit weißem Zentrum. Da sich die Kultur am Grunde bildet, hat dieselbe eine halbkugelige Oberfläche und ähnelt dem Hute eines Pilzes. Mikroskopisch sieht man dickere Ausläufer und an deren Enden recht kleine, knöpfchenartige Verdickungen, die sich wie Sporen im Innern der Ausläufer darstellen. Hie und da sieht man einen dickeren Ausläufer, der von mehreren dünnen, parallel angeordneten Ausläufern umgeben ist. Auf das Zusammenbacken der Fäden ist es zurückzuführen, daß von einem sehr dicken Stamm sehr dünne Verzweigungen auszugehen scheinen.

Act. bovis. Wie beim Madurapilz, entwickeln sich auch hier wulstige, doch kompaktere Kolonien mit schwärzlichem Zentrum.

J. Koch empfiehlt als besten Nährboden für den Pilz 1 Teil flüssiges Pferdeserum zu 2 Teilen Bouillon oder geronnenes defibriniertes Pferdeserum.

Vincent injizierte Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Katzen Körnchen des Parasiten oder Kulturen oft in großen Mengen, ohne je andere Erscheinungen als höchstens ganz kleine, bald resorbierte

Knötchen zu erzielen. Nocard impfte auch in die Tiefe der Gewebe, ins Blut, intraperitoneal, ohne aber bei Meerschweinchen, Kaninchen, Taube und Huhn, Hund und Schaf irgendein Resultat zu erzielen. Auch unsere eigenen Versuche sowie jene J. Kochs an diesen Tieren fielen negativ aus, nur bei Fröschen erzielten Koch & Stutzer nach subkutaner Injektion eine chronische Schwellung mit drusiger Pilzwucherung.

V. Gewebsveränderungen.

Der Madurapilz verursacht eigentümliche Gewebsveränderungen. Kanthack teilt die Gewebsveränderungen in drei Stadien ein. Im ersten befindet sich der Pilz in frischer Vegetation und ist von großen Mengen von Rundzellen umgeben; im zweiten Stadium entsteht ein Granulationsgewebe mit epithelioïden Zellen und neuen Gefäßen in der Umgebung des degenerierenden Pilzes, welcher sich mit einem hyalinen Strahlenkranz umgibt, während in der Umgebung Pigmentbildung auftritt. Im dritten Stadium schmilzt das Granulationsgewebe und die Pilzkörner und die entstandenen Höhlen sind von Leukocyten bekleidet: hierauf folgt nach außen Granulationsgewebe und dann eine fibröse, oft pigmentierte Schicht.

Der Pilz degeneriert hauptsächlich dort, wo derselbe in fibröses Gewebe eingekapselt wird.

Vincent untersuchte einen Fall aus Algier, welcher im großen ganzen ähnliche Veränderungen zeigte, und zwar beschrieb er zunächst Teile der jungen, derben, schmerzhaften Gewebe, ferner erweichte Knötchen, in welchen mittels sukzessiver Härtung in schwachem und dann immer stärkerem Alkohol, ferner nach Paraffineinbettung und Ankleben der Schnitte mittels Gummi die Körner zu fixieren waren. Am besten gelang die Färbung mittels Lithiumkarmin und nach Gram. Zunächst ist das kranke Gewebe durch blässere Färbung scharf abgegrenzt, bildet rundliche Knötchen mehr homogener Struktur, mit zahlreichen Kapillaren. Im Zentrum ist das Mycelium dunkelviolett gefärbt, buchtig, begrenzt, oft kranzartig. Im Zentrum fehlen die Filamente. Neben der großen Kolonie oder in derselben bestehen häufig sekundäre. Mehrere Knoten können verschmelzen. In späteren Stadien ist die äußere Decke atrophiert, die Papillen sind verwischt, die verdünnte Cutis direkt die Knoten bedeckend und mit kleinzelliger Wucherung, namentlich in der Umgebung der verdickten Gefäße. Die feinere Struktur des Knotens zeigt besonders in der Umgebung des Parasiten massenhafte, kleine, dichtstehende Rundzellen, mit großen Kernen, hier und da zwischen denselben größere, fibroplastische Elemente. Gegen die Peripherie der Knoten erscheint ein Reticulum mit rosagefärbtem ödematösen Exsudate und großen Rundzellen erfüllt. — Außerdem bestehen selten Riesenzellen mit peripheren Kernen. Andere Beobachter haben Riesenzellen in größerer Anzahl gefunden. Im Innern der Knötchen bestehen auch konfluierende junge Zellen. — Nirgends fanden sich glasige, kalkige oder käsige Massen. Wuchernde Kapillaren dringen bis an die Parasitenkörner und die Ruptur dieser Gefäße verursacht häufig Hämorrhagien. — Das den Parasiten unmittelbar umgebende Gewebe von etwa 15—25 μ Dicke zeigt bei starker Vergrößerung exzentrische oder selbst radiäre Anordnung der gewöhnlich spindelförmigen Fasern, welche von Leukocyten durchsetzt sind. Diese

Anordnung hat eine entfernte Aehnlichkeit mit dem Strahlenkranze des Aktinomyces. Aeltere Rasen werden kaum mehr gefärbt. Wir haben gesehen, daß in anderen Fällen die breite periphere Zone aus langen Säulen, Prismen oder dünnen, in die Länge gezogenen Kolben besteht, und daß oft der größte Teil der Körner eben aus diesen Gebilden besteht, während im Zentrum keine oder nur ganz wenige Fäden zu finden sind. Genaue Untersuchungen über die pathologische Anatomie der schwarzen Varietät des Madurapilzes lagen bis vor kurzem nicht vor. Die Unnasche Schule betont namentlich die Unterschiede zwischen den Veränderungen bei Aktinomyces und beim Madurapilz. Gemeinsam für beide ist die kontinuierliche Ausbreitung in den Geweben, ohne Rücksicht auf Blut- und Lymphgefäße, förmliche Kanäle, nicht aber eigentliche Metastasen bildend. Beide Pilze verursachen häufige Russelsche Fuchsinkörperchen im Granulationsgewebe, ferner hyalin degenerierte Bindegewebszellen. Bei Aktinomyces kommt hingegen kaum eine so derbe, schwielige Gewebsveränderung vor, wie bei Madurafuß.

In einem amerikanischen Fall fand Delbanco, daß es sich um ein exquisites Granulom, mit Durchwucherung sämtlicher Gewebe und Zerstörung des elastischen Gewebes handelt, wobei das Epithel auseinandergedrängt wird und hyaline Degeneration der Bindegewebszellen sowie Ausfüllung der Gewebsspalten mit Hyalinkörpern auftritt. In diesem Falle waren zahlreiche Riesenzellen von ungewöhnlicher Größe in unmittelbarer Umgebung des Pilzes vorhanden.

VI. Die schwarze Varietät des Mycetompilzes.

Die schwarze Varietät des Parasiten ist seltener als die gelbe und kommt neben derselben, doch nicht an demselben Individuum vor (Lewis und Cunningham). Nach Kanthack kommen auf zwölf Fälle der gelben Varietät nur drei der schwarzen. Der Autor behauptet, daß die schwarze Varietät eine Degeneration des normalen, gelben Pilzes sei, da er histologische Uebergänge konstatieren konnte. Die Krankheit scheint ähnlich zu verlaufen, wie die durch gelbe Streptothrix verursachte. Der Eiter enthält stecknadelkopfgroße bis erbsengroße, käseartige oder mörtelartige, trüffelförmige oder pfefferkornähnliche schwarzbraune oder schwarze, manchmal dunkelrote Körner, selten findet man mamellonierte, agglomerierte Massen von Haselnußgröße. Mittels Salpetersäure behandelt, werden sie rot gefärbt. Das Zentrum dieser Körper ist von einem Mycelium mit fragmentiertem Protoplasma, die Peripherie von etwas verdickten, glasig glänzenden, homogenen, oft mit Endverdickungen versehenen Strahlen gebildet, welche aber nicht zu kolbigen Massen anschwellen sollen. Auch Bassini, welcher einen indigenen Fall in Padua bei einem Landmann, welcher sich mittels einer Heugabel den Fuß verletzt hatte, beobachtete, hatte diese Form ganz ähnlich wie Kanthack beschrieben. Auch hier bestanden die schwarzen Körnchen aus einem verzweigten, dichten Netzwerk und strahlenförmigen, oft keilförmigen Enden. Köbner behauptet bei Gelegenheit der Demonstration eines Pilzpräparates von Madurafuß aus Italien, namentlich aus dem Falle von Bassini, daß der Pilz mehr einem Mucor oder Aspergillus als dem Aktinomyces ähnlich sieht. — Le Dantec schreibt die trüffelartige Varietät des Madurafußes in Senegal einem Bacillus

zu, was vielleicht so erklärt werden kann, daß in den Präparaten der Kultur die Fäden zu Stäbchen zerfallen waren, oder aber daß in den Nährsubstanzen assoziierte Bacillen oder Verunreinigung aufgegangen waren. Dies ist um so wahrscheinlicher, als le Dantec die Körner selbst nicht untersucht, sondern von denselben einfach Kulturen angelegt hatte, wobei der Pilz selbst, vielleicht durch Ueberwucherung von Bacillen, nicht zur Entwickelung gelangt war oder selbst abgestorben sein konnte.

Oppenheim beschreibt den Pilz der schwarzen Art folgendermaßen:

„Die dünnsten Körnchen erscheinen rotbraun und durchscheinend, die dicksten, tiefschwarz, undurchsichtig, Kohlepartikelchen vergleichbar. Bei Zusatz von Salz- oder Salpetersäure wurden diese schwarzen Partikel rot, ließen aber auch dann keine Struktur erkennen. Durch Behandlung mit konzentrierter Kalilauge, 24 Stunden lang, oder durch kurzes Kochen in dieser wurde die schwarze Farbe zerstört.

Unter dem Mikroskope erschienen dann segmentierte Pilzfäden von verschiedener Größe und Gestalt. Der am häufigsten wiederkehrende Typus bestand aus einer Reihe von Segmenten, die 2—4 μ breit, welche parallelrandig, plötzlich durch ein kugelförmig aufgetriebenes Segment von 10 μ Durchmesser unterbrochen wurden, auf das manchmal noch ein schmales, oft spitz zulaufendes Segment folgte. Das Innere der Fäden war stellenweise granuliert, die runden Körper, die sich auch isoliert reichlich vorfanden, zeigten im Innern häufig kernartige Bildungen und doppelte Kontur. Es konnte über die Pilznatur kein Zweifel obwalten; noch deutlicher waren die Bilder, die man im Schnitt erhielt. Doch es war sehr schwierig, farbige Bilder des Pilzes zu bekommen. Am ungefärbten Schnitt fallen einem vor allem glänzend dunkelgelb gefärbte, fast durchscheinende Massen auf, die von hellen, durchsichtigen, ungefärbten Bändern nach allen Richtungen durchzogen werden. Im Verlaufe dieser Bänder und neben ihnen zeigen sich runde, helle Lücken, bald größer, bald kleiner, die größtenteils im Zentrum anzutreffen sind, während an der Peripherie fast nur radienförmig verlaufende Bänder zu sehen sind. Diese Massen sind nicht gleichmäßig intensiv gefärbt. Die zentralen Partien nähern sich mehr dem Braun, während die peripheren Anteile ganz lichtgelb, manche sogar fast nicht gefärbt sind. Die hellen Bänder, die die amorphen gelben Massen nach allen Richtungen durchziehen, sind Mycelfäden eines septierten Pilzes und entsprechen den breiten, hohlen, plasmalosen Röhren, die Kanthack beschreibt.

Die Breite der einzelnen Fäden variiert innerhalb bedeutender Grenzen; von 2 μ bis 10 μ und darüber.

Der Rand eines Korndurchschnittes ist aufgelöst in eine radiäre Zone breiter segmentierter, mit Methylenblau blaßblau gefärbter Pilzfäden, die wohl in ihrer Anordnung an den Bau einer Aktinomycesdruse erinnern, allein die Dicke der Fäden, die deutliche Segmentierung, der Mangel jeglicher Keulenbildung, die blasenförmigen Auftreibungen sprechen direkt gegen Aktinomyces. Die Enden der Fäden, die nur sehr kurze Segmente zeigen, sind gewöhnlich etwas aufgetrieben und sehen stellenweise wie ausgefranst aus. Verfolgt man einen Faden gegen das Zentrum, so sieht man, daß die blasenförmigen Auftreibungen immer zahlreicher werden, bis man im Zentrum fast nur blau konturierte, runde, größere und kleinere Kreise sieht. Diese Bilder erinnern an Sklerotien.

Am nächsten käme wohl Aspergillus, Penicillium und Mucor.

Bristowe will große kolbige, von sporenähnlichen Zellen gebildete Anschwellungen gesehen haben, ein Befund, der bis jetzt vereinzelt dasteht. Oppenheim schlägt vor, vorläufig den Pilz der schwarzen Art Ascomyces Madurae zu benennen.

An dem Aufbau des schwarzen trüffelförmigen Kornes ist nicht der Pilz allein beteiligt. Man kann nämlich an Schnitten kleinerer Körner neben den homogenen stark lichtbrechenden, scholligen Massen Haufen roter Blutkörperchen antreffen, die unmittelbar in diese Masse übergehen. Man sieht, wie dieselben ihre Konturen verlieren und nach und nach schollige Klumpen von gelber Farbe bilden. Zwischen diesen liegen zahlreiche Eiterkörperchen, die ebenfalls in den verschiedensten Stadien der Degeneration begriffen sind. Es ist daher anzunehmen, daß die dunkle Farbe des Kornes aus dem Hämoglobin

entsteht, wobei vielleicht der Pilz nach Analogie mit anderen Pilzspecies mitbeteiligt ist. Daß dem so ist, beweist der positive Ausfall der Eisenreaktionen.

Dieser Befund steht im Gegensatze zu den bisherigen, namentlich THUDICHUMS, der hier spektroskopisch keinen Blutfarbstoff nachweisen konnte und bloß in der Asche ein Eisenoxyd fand, das nur einer entsprechenden Menge Blutes entsprach. Nach ihm hat die Farbe der Körner mit dem Blute nichts zu tun.

Meine eigenen Untersuchungen an von Indien stammendem Material von 2 Fällen der schwarzen Varietät, darunter einem, welchen ich der Liebenswürdigkeit Herrn OPPENHEIMS verdanke, bestätigen zum Teil die Angaben dieses Autors. Bloß konnte ich an der Hand unseres einheimischen Falles feststellen, daß der Pilz der schwarzen Varietät des Mycetoms in entartetem Zustande beschrieben wurde und daß die von BASSINI und OPPENHEIM als Pilze beschriebenen Anteile der Körner größtenteils leere Kanäle waren, an welchen der Pilz größtenteils verschwunden war, welche aber allerdings die groben Konturen des Pilzes wiedergeben. Diese Kanäle enthalten öfters die Reste der Pilze in Form von wenigen unregelmäßigen chromophilen Körnern, sowie von blassen gequollenen Massen. Selbst die an der Peripherie gefundenen, myelintropfenähnlichen Gebilde sind nur zum Teil als junge Pilzwucherungen zu betrachten, dieselben sind zum Teil aus hyalinen Hüllen und gequollenen, entarteten Pilzanteilen zusammengesetzt. Nicht selten gelingt es auch hier, die ausgefranste Peripherie der Körner in ein gequollenes Bindegewebegeflecht der Umgebung zu verfolgen, so daß auch hier der Ursprung der Körner aus einer eigentümlichen Umwandlung des Bindegewebes angenommen werden darf.

Eigentümlich sind die Entartungsprodukte des Pilzes, indem der Pilz in rundliche Segmente zerfällt, welche ungemein aufquellen und zu ganz blassen, 10—50 μ breiten, kugeligen oder ovalen Gebilden werden, welche von konzentrischen hyalinen Hüllen umgeben sind. Infolge dessen ist die Mitte des schwarzen Kornes oft einem Fettgewebe ähnlich, in dem aber die Fettkugeln durch die entarteten Pilzfragmente und das Zwischengewebe durch die hyalinen Hüllen gebildet werden.

An unserem Material konnten wir namentlich folgendes konstatieren.

Die feinen Schnitte aus den verschiedenen Gegenden der Geschwulst wurden teils frisch, ungefärbt oder mit Jod gefärbt untersucht, teils wurden die in Alkohol gehärteten Präparate in feine große Schnitte zerlegt und mittels Hämatoxylin-Eosin, Anilin-Safranin, nach GIEMSA, besonders aber mittelst Karbol-Fuchsin, Schwefelsäure und stundenlang nach GRAM, ferner mittelst Anilin-Safranin, Jod-Anilin dann Gentiana, Jod-Anilin-Oel-Xylol behandelt und gab diese letztere Methode offenbar die besten Resultate. Mittelst derselben konnte ich mich überzeugen, daß es sich hier um Pilzwucherungen handelt, welche nichts mit den Streptotricheen zu tun haben. Die Kolonien des Pilzes bilden rundliche, untereinander verschmelzende Körner mit radiärer zugleich konzentrischer Struktur, schwarzer Farbe, derber, oft brüchiger Konsistenz von der Größe einiger hundertstel Millimeter bis zu jener eines Pfefferkorns. Die schwarzen Massen bilden sich derart, daß in das Bindegewebe rundliche Körperchen mit konzentrischen Hüllen eindringen, welche dem Durchschnitte von Nervenfasern gleichen und gewöhnlich durch keinerlei der erwähnten Methoden gefärbt werden. Dieselben vermehren sich wahrscheinlich derart, daß sie sich etwas verlängern und dann segmentieren.

Anfangs sind dieselben etwa von der Größe eines Leukocyten (Tafel III, Fig. 1 *C*) und besitzen im Zentrum einen kleinen, manchmal rötlich gefärbten Körper von einer hellen Zone umgeben (*C I*). Bald bilden sie einen kleinen Haufen (*S*), in welchem die zentral gelegenen Parasiten durch eine hyaline, dunkle, safraninophile Zwischensubstanz zusammengehalten werden (*C VI*). Die konzentrischen Hüllen des Pilzes bilden ebenfalls derartige hyaline Massen (*P*), während der Zentralkörper ungemein anschwillt (*C V*). Offenbar ist es dieses Hyalin, welchem diese Körper ihre schwarze Farbe verdanken. Zunächst findet man in die konzentrischen Hüllen eingelagerte kleine, hyaline Körner und auch zwischen den Pilzelementen entstehen trofsteinähnliche, hyaline Gebilde (*H*). Zu gleicher Zeit sieht man öfters im Innern dieser Gebilde ein körniges Gefüge auftreten (*C II*, *C III*). Nun tritt in der Umgebung der Pilzkolonie eine Art Exsudat auf, gebildet aus einer granulären Masse und aus polynukleären Leukocyten, welche alsbald entarten (*L*). Die Pilzkolonie löst sich nun vom übrigen Gewebe los und bildet eine Art Sequester (*Se*). So entstehen die kleinsten Abszessé welche von einem entzündeten Gewebe mit Pilzelementen und größeren Rundzellen (*Z*) begrenzt sind.

Bei der Bildung der hyalinen Massen konnten wir die Beteiligung roter Blutkörperchen nicht beobachten, auch gaben uns die hyalinen Körner gewöhnlich keine Eisenreaktion. Die hyalinen Massen vermehren sich periodisch so, daß hierdurch eine geschichtete Struktur entsteht. Nun erkennt man an der Peripherie der schwarzen Massen eine Schicht von Parasiten, welche zum Teil eine Art Mycelium bilden. Bei geringer Vergrößerung stellt sich nun der Pilz folgendermaßen dar. Ein kleiner Abszeß enthält neben Eiter (*E*) mehrere Pilzdrusen (Taf. III, Fig. 2, *P, D*), an welchen man die konzentrische sowie die radiäre Struktur gut erkennen kann. Im Zentrum finden sich homogene, hyaline Massen (*C*). Die strahlige Struktur (*r*) wird durch das exzentrische Wachstum des Pilzes bedingt, an der Peripherie (*p*) erkennt mann palisadenartig angeordnete hyaline Massen. Die Abszeßwand wird zunächst aus sinuösem, sklerösem Gewebe gebildet. Hierauf folgt Granulationsgewebe, kleine follikuläre Anhäufungen von Lymphzellen (*g*) enthaltend. Dann folgt eine Schicht erweiterter Lymphgefäße, hierauf ein lockeres Bindegewebe mit Leukocyten und größeren pigmenthaltigen Zellen (*P*). Dieses geht in ein Gewebe über in welchem zahlreiche Riesenzellen auftreten. Dieselben liegen anscheinend in Hohlräumen, es handelt sich hauptsächlich um Fremdkörperriesenzellen (*f. R.*), in denselben liegen nämlich hyaline Massen sowie Pigment, an welchen zum Teil noch zu erkennen ist, daß sie der Pilzwucherung ihren Ursprung verdanken. Neben den großen Zellen finden sich kleinere, welche aus die Hohlräume umkleidenden Zellen hervorgegangen zu sein scheinen. In dieser Schicht erkennt man noch verschiedene rot oder blau gefärbte hyaline Kugeln (*h*) An der Peripherie folgt dann welliges Bindegewebe (*B*). Wenn wir nun die Peripherie eines schwarzen Kornes bei stärkerer Vergrößerung untersuchen, finden wie eine wulstige Oberfläche, von welcher fransenartige Züge (Taf. III, Fig. 3, *f.*) in das eitrige geschmolzene Gewebe (*E*) übergehen. An anderen Stellen erkennt man an der Peripherie rundliche, konzentrische Körper, ähnlich den oben beschriebenen (*O*). Die peripherische Schicht des Kornes wird aus länglichen Körpern (*K*) gebildet, in und zwischen welchen Pilzelemente (*P*) an die Oberfläche dringen. Unterhalb dieser Schicht erkennt man stellenweise gequollene, blasse, runde, wohl entartete Pilselemente (*q*), zwischen denselben liegen eingekapselte, dunkle hyaline Massen, welche öfters glänzende ungefärbte Körperchen enthalten. Es sind dies wahrscheinlich jene Gebilde, welche von verschiedenen Autoren als Sporangien gedeutet wurden. Hierauf folgt nun ein Filz verzweigter Pilzelemente mit kurzen, gequollenen Segmenten (*C*). Zwischen denselben finden sich gequollene rundliche Massen von konzentrischen hyalinen Hüllen umgeben sowie andere kleine, rundliche, glänzende Gebilde mit hyaliner Kapsel (*S*). Unterhalb dieser Schicht erkennt man längliche oder konzentrische hyaline Fasern oder Schalen, öfters mit pigmentiertem Zentrum (*C I*). In der Tiefe folgen nun amorphe, hyaline Massen (*p, S*).

Auch aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die schwarze Varietät nicht durch eine Streptotrichee, sondern durch einen mucorähnlichen Pilz, welcher aber, wie es scheint, bisher nicht sicher kultiviert werden konnte, hervorgerufen wird.

VII. Stellung des Pilzes im System der Fadenpilze.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die weiße Form des Madurapilzes wahrscheinlich eine Streptothrixart ist, also den Mucedineen (Oospora) eingereiht werden kann. Derselbe steht dem Farcinpilz von Nocard, den von mir in den Krypten der Tonsillen gefundenen Körpern, den von Eppinger im Gehirn gefundenen, dann dem von Almquist bei einem Fall von Meningitis gefundenen Pilze, dem in einem Falle von Lungentuberkulose in unserem Institut aus Kavernen isolierten, orangegelben Streptothrix, endlich dem von Paul Riegler bei Hunden gefundenen Streptothrix nahe. Wir haben diese Pilze vergleichend untersucht und die wesentlichen Unterschiede zwischen diesen Formen näher beschrieben und abgebildet. Nach Vincent könnten die von Gasperini und Dorine gefundenen Streptotricheen, welche auch in der Kultur mit der Zeit rot werden, mit dem Madurapilz identisch sein. — Wichtig ist die Frage, ob der Madurapilz nicht eine Art Aktinomyces sei. In der

Tat haben wir gesehen, daß verschiedene Autoren dies behaupten. VINCENT spricht sich hingegen kategorisch gegen diese Annahme aus, indem er den Mangel des Kolbenkranzes beim Madurapilz als triftigsten Gegenbeweis anführt. Soviel ist sicher, daß KANTHACK, BOYCE & SURVEYOR und HEWLETT nicht berechtigt sind, den Madurapilz einfach mit irgendeinem Aktinomyces des Menschen oder der Tiere zu identifizieren. Daß der Strahlenkranz nicht das Entscheidende in dieser Frage ist, haben ja unsere Untersuchungen über die Aktinomycesform des Tuberkelpilzes gezeigt. Die schwarze Form des Madurafußes wird durch einen gänzlich verschiedenen Pilz, vielleicht durch eine Mucorart oder durch einen Aspergillus, Madurella mycetori (LAVERAN), und die von mir beschriebene Form wieder durch einen hiervon verschiedenen Fadenpilz verursacht. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir demnach behaupten, daß sich die gelbe Varietät des Madurapilzes wohl von den bekannten Aktinomycesformen unterscheidet, daß es sich aber doch um einen Repräsentanten dieser Gruppe der Streptotricheen handelt, während die von uns untersuchten Fälle der schwarzen Varietät anderen Pilzarten angehören.

VIII. In Rumänien beobachtete, durch die schwarze Varietät des Pilzes hervorgerufene Form der Krankheit.

Im Jahre 1888 beobachtete ich einen Fall von tiefem chronischem, fistulösem, derbwandigem Abszeß der Wange, welcher bis an den Knochen reichte, und aus welchem durch eine Fistel dünner Eiter, vermischt mit kleinen, brüchigen, schwarzen Körnern, ausgeschieden wurde.

Zunächst hielt man den Abszeß für eine schwarze Varietät von Aktinomykose, doch fanden sich im Eiter und in den schwarzen Körnern nur Diplokokken, welche auch Ketten bildeten.

Dieselben waren neben wenigen fragmentierten Kernen im Eiter in großer Menge vorhanden. Die schwarzen Körner waren aus einer homogenen Masse gebildet, welche an der Peripherie mittels Anilin-Safranin gut gefärbt wurde und hier strahlenartig angeordnete Keulen oder Fransen bildet. Im Innern fanden sich dünne, zum Teil strahlig angeordnete Kanäle, in welche von der Peripherie aus die Diplo- und Streptokokken einwanderten, dieselben ausfüllten und überwucherten. Die Körner konnten demnach bei oberflächlicher Untersuchung allerdings mit Aktinomyces-Drusen verwechselt werden, doch sind die Körner hier nicht aus Parasiten gebildet, sondern aus einer hyalinen Masse, welche durch verzweigte Kanäle durchsetzt erscheinen.

Da man den Fall nicht weiter verfolgen konnte, blieb es unbekannt, wodurch diese Kanäle gebildet wurden. Es wurde uns erst später klar, daß die Diplo- und Streptokokken, welche auf Gelose gezüchtet werden konnten, und welche einem kleinen, grampositiven Diplo-Streptococcus angehörten, erst sekundär in die Körner eingewandert waren.

Erst ein zweiter Fall, welchen ich im Jahre 1908 beobachtet, und dessen Sektion ich ausgeführt hatte, klärte mich einigermaßen über die Natur dieser Affektion auf.

Es handelt sich um einen 40-jährigen Mann, bei welchem sich vor etwa 3—4 Jahren ein retrobulbärer Abszeß entwickelt hatte, der

durch eine Fistel sich an der inneren Seite des rechten oberen Augenlides öffnete.

Aus der Fistel entleerte sich dünner, grünlicher Eiter und eine große Menge kleiner, schwarzer, unregelmäßiger, fettglänzender, harter Körner bis zur Größe eines Hanfkorns. Gewöhnlich handelte es sich um eckige Bruchstücke größerer Körner, seltener um runde Formen.

Der Abszeß, welcher weit hinten im Retrobulbärraum saß, vergrößerte sich allmählich, so daß der Bulbus nach außen und vorn gedrängt wurde. Zunächst entstand Exophthalmie, Glaukom, dann völlige Blindheit des Auges, welches dann vor 2 Jahren enukleiert wurde. Der Abszeß reichte bis an den Knochen. Derselbe wurde zugleich mit dem Bulbus und mit der Umgebung entfernt, doch nach der Heilung bildete sich hinter der Narbe ein neuer Abszeß, welcher von neuem eine Fistel im oberen Augenlid bildete und aus welchem sich wieder zeitweise Eiter und schwarze Körner entleerten. Mehrere Monate vor der Aufnahme ins Spital traten Sehstörungen (Stauungspapille), Kopfschmerzen, besonders rechts, Erbrechen, Bewußtlosigkeit auf.

Bei der Aufnahme ins Spital ist der Kranke bewußtlos und stirbt nach wenigen Stunden.

In Verfolgung der Fistel gelangt man in der Tiefe des retrobulbären Gewebes im inneren Winkel in einen buchtigen Abszeß, welcher bis an den entblößten Knochen reicht und denselben an zwei Stellen durchbricht.

Der Abszeß enthält grünlichen, schleimigen Eiter und eine große Menge verschieden großer, schwarzer, derber Körner und Bruchstücke sowie eine haselnußgroße, starre, jedoch brüchige Masse, welche einer kleinen Trüffel ähnlich sieht, mit rauher, zum Teil drusiger Oberfläche. Die Wandung des Abszesses ist zum Teil starr, wie von einer schwarzen Kruste gebildet, zum Teil schlaff, eitrig durchtränkt. In der näheren Umgebung des Abszesses findet sich derbes Bindegewebe, welches granitartig durch kleine schwarze Massen durchsetzt ist. Die Tränendrüse wurde nicht gefunden, in der Gegend derselben findet sich narbiges Gewebe. Nach hinten umgibt der Abszeß den Sehnerven und durchbricht das Dach der Augenhöhle. Zunächst findet sich eine unregelmäßige Oeffnung in dem horizontalen Stirnbeinanteil, nahe und nach innen vom Foramen opticum. Auch die Dura ist hier durchbrochen, und der Abszeß ist hier durch eine markige, violette Wucherung abgeschlossen.

Die weichen Hirnhäute und die oberflächlichen Anteile des Stirnhirns bilden an dieser Stelle eine derbe Verdickung, welche den Abszeß von einem zweiten, über hühnereigroßen Hirnabszeß trennt. Dieser Abszeß nimmt besonders die weiße Substanz des rechten Stirnlappens ein, ist von schleimigem Eiter erfüllt und enthält eine mäßige Menge der beschriebenen, kleinen, schwarzen Körner.

Der Hirnabszeß ist zunächst von einer derben Kapsel umgeben, welche aber in eine breite Zone rötlicher und von kleinen Hämorrhagien durchsetzter Erweichung übergeht, welche demnach den gesamten Hirnlappen einnehmen. Die Ventrikel sind erweitert, sie enthalten mit grünlichen Eiterflocken gemengte, trübe Flüssigkeit. Die Auskleidung der Ventrikel ist besonders rechts erweicht. Der retrobulbäre Abszeß durchbricht den Knochen noch im Bereiche des

kleinen Keilbeinflügels, welcher innen in zum großen Teil aus schwarzen Körnern bestehendes Magma umgewandelt erscheint. An dieser Stelle erstreckt sich der Abszeß bloß bis an die harte Hirnhaut.

Histologischer Befund. (Siehe die Abbildungen im Centralblatt für Bakteriologie, Orig., 1910.) Auch in diesem Falle bestehen die schwarzen Massen (Tafel III, Fig. 4) aus einer fast homogenen Grundsubstanz, welche gewöhnlich keine Eisenreaktion gibt, nicht durch Karmin, wohl aber intensiv durch Fuchsin gefärbt wird. Mittels Anilin-Safranin-Jod erscheint die Mitte derselben gelbbraun, während die Peripherie in Form eines zackig begrenzten Saumes intensiv rot gefärbt ist (s). Die rote Färbung bleibt auch bei Jod-Jodkaliumbehandlung bestehen.

Bei näherer Betrachtung erkennt man, daß die schwarzen Massen (Fig. 5b) aus dicken, zum Teil verschmolzenen, homogenen Fasern bestehen, welche an der Peripherie kolbig abgerundet, hier rot gefärbt sind und sich dann oft durch blasse Fortsätze in die Bindegewebsfasern der Umgebung fortsetzen. Die Fasern bilden im Innern der schwarzen Masse ein Geflecht, oder sie sind parallel oder mehr strahlig angeordnet. Zwischen denselben findet sich eine fein granulierte, ebenso gefärbte Masse sowie stellenweise rundliche, spindelförmige, oder mit kommunizierenden Fortsätzen versehene, homogene, glänzende Gebilde von der Größe von Zellen, welche durch Karmin gleichförmig dunkelrot gefärbt werden, wohl die Reste eigentümlich entarteter Bindegewebszellen. Stellenweise kann man das zwischen den Fasern liegende Gewebe noch schwach mit Karmin färben, und erkennt man dann in demselben noch die Struktur von Bindegewebe.

Der Ursprung der schwarzen Massen und namentlich der Kolben aus veränderten Bindegewebsfasern kann stellenweise besonders deutlich konstatiert werden. An solchen Stellen erstrecken sich, von der Peripherie der schwarzen Masse ausgehend, strahlige Bündel von Bindegewebsfasern zwischen die die schwarzen Massen umgebenden zelligen Elemente; dieselben sind ebenfalls durch Safranin-Anilin-Jod gelbbraun gefärbt, wie die Fasern im Innern der Körner.

Die in den schwarzen Massen und Körnern befindlichen Kanäle sind entweder strahlig oder unregelmäßig angeordnet, dieselben durchqueren die schwarze Schicht der Abszeßwand. Sie sind gewöhnlich im spitzen Winkel verzweigt, an den Enden oft kolbig erweitert und manchmal durch Quersepten segmentiert. Dieselben erstrecken sich in oder zwischen die Balken, welche die schwarzen Massen bilden, bis an die Oberfläche derselben.

Man kann nun deutlich erkennen, daß die Kanäle entweder 1) im Beginn von eigentümlichen Fadenpilzen eingenommen sind, oder 2) von den erwähnten Streptokokken eingenommen und überwuchert, oder aber 3) leer sind.

1) Besonders an jenen Stellen, an welchen der Prozeß frisch und im Fortschreiten begriffen ist, erkennt man im Innern desselben die Fäden, welche in ihrer Anordnung, Dicke und Verbreitung genau den Kanälen entsprechen, so daß selbst die leeren Kanäle den Eindruck von verzweigten Pilzfäden machen.

Es handelt sich um längere, ziemlich gerade Fäden von etwa 2 μ Dicke, mit deutlicher, nicht nach Gram, wohl aber durch Safranin-Anilin-Jod gefärbter Membran. Die Fäden zeigen spitz-

winkelige oder rechtwinkelige Scheinverzweigungen, zum Teil wohl auch wahre Zweigbildung und abgerundete, gewöhnlich etwas verdickte Enden. Oft erscheinen dieselben in ihrem Verlauf stellenweise etwas verdickt, öfters mit knospenähnlichen, kurzen seitlichen Ausbuchtungen, oder aber es finden sich im Verlauf derselben in regelmäßigen Abständen verdickte Stellen, zwischen welchen die Fäden etwas eingezogen und von grampositiven, metachromatischen Körnern eingenommen sind. In allen Fäden finden sich in geringen Zwischenräumen ovale, die Dicke des Fadens nicht übertreffende helle Stellen, zwischen welchen zahlreiche, ungleich große, zum Teil verschmelzende, grampositive Körner liegen (P). Das Wachstum der Fäden erfolgt vom Zentrum der schwarzen Massen gegen die Peripherie, so daß hierdurch die strahlige Anordnung der Kanäle und der Fäden bedingt wird. An der Peripherie erstrecken sich dieselben zum Teil ins Innere der Kolben, so daß hierdurch eine den Aktinomyces-Kolben ähnliche Anordnung entsteht (K_1), oder aber es finden sich die Fäden zwischen den Kolben, ohne aber gewöhnlich in das benachbarte Gewebe einzudringen.

Die Fäden erstrecken sich bloß an bestimmten Stellen in das umgebende Bindegewebe, und zwar im Innern von Bindegewebsfasern und längs derselben, indem sie aus demselben neue, schwarze Massen bilden.

Hier erkennt man mittels Aninilin-Safranin-Gramfärbung die schwarzen Massen in der Abszeßwand mit ihrem aus Kolben bestehenden, roten Saum, welcher sich stellenweise in das umgebende Bindegewebe fortsetzt (K_2). An anderen Stellen erfolgt die massenhafte Invasion der Pilzfäden in das Bindegewebe, indem die Pilzbüschel in die Bindegewebsfasern eindringen, dieselben zur Quellung bringen und sie dunkel verfärben, während die Zellen zugrunde gehen und an deren Stelle eine feinkörnige Masse auftritt. Besonders an der Grenze der Invasion erkennt man den Sitz der Fäden in den Bindegewebsfasern und die Verfärbung derselben. Stellenweise sind hier die Fasern rötlich gefärbt. In der Tat bilden sich an der Grenze der Invasion Kolben, welche die Enden der Parasiten enthalten. Außerhalb der Pilzwucherung erkennt man derbes, oder mehr lockeres Bindegewebe mit reichlichen Fibroblasten, kleinen, rundlichen, zum Teil granulierten, mononukleären Zellen, zum Teil in Zerfall begriffen, sowie größere hyaline Kugeln zwischen den Zellen.

2) Wenn nun mit dem Fortschreiten des Abszesses die schwarzen Massen durch die Eiterbildung losgelöst und als schwarze Körner in der pyogenen Membran und im Eiter erscheinen, erkennt man zunächst, daß dieselben von ihrem Kolbensaum umgeben bleiben und der eiterigen Schmelzung widerstehen. Die strahlige Pilzwucherung im Innern derselben degeneriert aber allmählich, so daß nun an Stelle derselben die oben beschriebenen, strahligen, verzweigten Kanäle auftreten, welche bis an die Oberfläche reichen und mit der Oberfläche kommunizieren.

Solange die Pilzfäden vorhanden sind, enthalten die Körner gewöhnlich keinerlei andere Mikroorganismen, auch wenn dieselben von reichlich Kokken enthaltendem Eiter umgeben sind.

3) Wenn die Pilzfäden geschwunden sind, beginnt die Einwanderung der Kokken aus dem Eiter. Dieselben dringen durch die geöffneten Kanäle ein und vermehren sich hier reichlich, so daß sie die Kanäle überwuchern und einen großen Teil der Körner einnehmen.

Dieser Prozeß erfolgt nicht nur an den losgelösten Körnern, sondern auch die in der Abszeßwand liegenden schwarzen Massen lassen zunächst einen Schwund der Pilzfäden mit Kanalbildung und hierauf die Invasion der Kokken erkennen. Auch Fig. 1 zeigt, wie die schwarzen Massen in der aus zellreichem Bindegewebe bestehenden Abszeßwand von Kanälen durchzogen sind, und daß, sobald sich bakterienhaltiges Granulationsgewebe oder Eiter denselben nähert, die Bakterien in dieselben eindringen und hier sich massenhaft vermehren. Es ist demnach unzweifelhaft, daß die schwarzen Massen zwar durch ihren kolbigen Saum vor der eiterigen Resorption geschützt sind, und daß Bakterien gewöhnlich auch in die Pilzfäden enthaltenden Körner nicht eindringen, daß aber, wenn die letzteren entartet sind, leere, mit der Oberfläche kommunizierende Kanäle entstehen, welche von Massen von Bakterien eingenommen werden, welche in denselben einen günstigen Nährboden finden und sich hier ungemein vermehren.

Was die Gewebsveränderungen betrifft, welche durch die Parasiten und die Bildung der schwarzen Massen verursacht werden, so bestehen dieselben zunächst in einer Bindegewebswucherung, welche in zum Teil mehr zelliger Form die schwarzen Massen umgibt, und gegen das normale Gewebe zu sich in eine fibroblastische Wucherung fortsetzt, indem hier das Gewebe aus dichten Lagen und Zügen von großen Spindelzellen besteht, welche stellenweise ein Spindelzellensarkom vortäuschen können. Zwischen den Zügen desselben finden sich aber nur wenige, dickwandige Gefäße mit einer Zone von Granulationsgewebe umgeben. Die Schicht von spindelzelligem Gewebe ist übrigens nur schmal und nicht überall in der Umgebung des Abszesses zu finden, dieselbe geht allmählich in das derbe, homogene Gewebe über, welches den Abszeß gegen die Knochen zu begrenzt.

Gegen das Abszeßlumen zu schmilzt das Granulationsgewebe, indem zahlreiche mononukleäre Zellen mit verblaßten Kernen und wenig polynukleäre auftreten. Zwischen denselben findet sich eine reichliche Wucherung des beschriebenen Coccus.

Derselbe kann auf künstlichen Nährböden leicht gezüchtet werden; so wie im Eiter stellt er sich auch in Kulturen als ein kleiner zum Teil in Form von etwas ovalen Diplokokken, zum Teil von kurzen welligen Streptokokken, zum Teil in dichten, rundlichen Haufen angeordneter Coccus dar, welcher sich nach Gram färbt. Auf Agar-Agar bildet er dem Streptococcus pyogenes ähnliche, doch etwas größere und mehr homogene, gelbliche, flache Kolonien. Er verflüssigt Gelatine nicht, wächst besser an der Oberfläche als in der Tiefe, trübt Bouillon und verursacht schnell Milchgerinnung und Säurebildung, jedoch keine Gasbildung. Auf Kartoffel bildet er eine deutliche, etwas schleimige, weißliche Schicht.

In den zahlreichen Nährböden, in welche die schwarzen Massen und Körner eingesät wurden (Agar-Agar mit Glykose, mit Serum, mit Blut, für Anaërobiose, Serum, Blut, Bindegewebe, Kartoffel etc.), entwickelte sich entweder bloß der Coccus, oder aber zugleich wenige andersartige Kolonien, welche aber mit dem beschriebenen Fadenpilz nicht identifiziert werden konnte.

Auch in Tierversuchen gelang es nicht, diesen Pilz zur Wucherung zu bringen. Kaninchen, welchen die schwarze Masse in das retrobulbäre Gewebe gebracht wurde, gingen nach wenigen Tagen an Phlegmone dieser Gegend und an allgemeiner Infektion zugrunde.

Bei einem Kaninchen entstand ein Abszeß, in welchem noch nach 3 Wochen der Coccus, nicht aber die Pilzfäden oder Körner gefunden wurden. Später heilte der Abszeß aus. Die Einimpfung in den Bulbus erzeugte Panophthalmitis. Die Einführung unter die Haut von Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen erzeugte ebenfalls Phlegmone, durch intraperitoneale Impfung wurde manchmal Peritonitis erzeugt; gewöhnlich aber widerstanden zunächst die infizierten Kaninchen, gingen aber nach 2—4 Wochen, ohne Peritonitis zu zeigen und ohne daß Bakterien oder Pilze in den Organen gefunden wurden, zugrunde.

Aber auch bei den wenigen Tieren, welche am Leben blieben und nach 1—2 Monaten getötet wurden, fanden sich keinerlei Veränderungen, welche auf eine Wucherung des Pilzes bezogen werden konnten. Alle eingegangenen Tiere zeigten durch den beschriebenen Coccus erzeugte akute, lokale und allgemeine Infektion.

Trotz der negativen Resultate des Tierversuches ist schon durch die histologische Untersuchung sichergestellt, daß dem Pilze die primäre Rolle in der Krankheit und in der Bildung der schwarzen Masse und Körper zukommt, während der in unseren Fällen gefundene Coccus bloß eine sekundäre, wenn auch wichtige Rolle spielt.

Derartige Pilzfäden mit Pseudoverzweigungen wären wohl als Cladothrix anzusprechen, wenn wir in der Tat die Ueberzeugung hätten gewinnen können, daß derselbe unter anderen Bedingungen nicht wahre Verzweigungen, oder Mycel, oder Sporen, oder andere Bildungen aufweisen könne, welche demselben eine andere Stellung im System anweisen würden. Namentlich können wir denselben kaum von vegetativen Formen gewisser Oidien scharf unterscheiden.

Es wird demnach geraten sein, solange, bis es nicht gelingen wird, in einem neuen Fall Kulturen zu erzielen, die Frage der Zugehörigkeit des Pilzes offen zu lassen.

IX. Die ätiologische Bedeutung der verschiedenen Varietäten.

Der Sitz des Abszesses im inneren Augenwinkel und mehr oben legen uns die Vermutung nahe, daß in unserem zweiten Falle die Erkrankung vielleicht von der Tränendrüse ihren Ausgang genommen habe. Jedenfalls wurde bei der Sektion die Drüse nicht gefunden, und fand sich in der Gegend derselben skleröses Gewebe. Wir wissen, daß Verstopfungen des Tränenganges durch einen Pilz, den Streptothrix Forsteri, vorkommen. Derselbe bildet gewöhnlich einen Filz von feinen Fäden, welcher mit den hier beschriebenen Fäden nicht verwechselt werden kann, allerdings konnte ich in einem Falle eine fast erbsengroße, braune Konkretion untersuchen, welche aus breiten, welligen Fäden mit Scheinverzweigungen bestand, welchen ich als Cladothrix bezeichnen konnte.*) Doch handelte es sich um eine Konkretion des Tränenkanals, welche bloß aus Pilzfäden bestand, und welche nicht in das Gewebe eingedrungen war.

Man könnte ebenfalls vermuten, daß einmal ein derartiger Parasit von hier aus auch in das retrobuläre Gewebe eindringen und sich

*) Cornil-Babes, Les bactéries, 1883.

dort akklimatisieren könnte, um dann in die beschriebene, eigentümliche Beziehung zum Bindegewebe zu treten, wie ich eine solche bisher allerdings bei keiner anderen Infektion beobachten konnte.

Andererseits zeigen meine Fälle eine unverkennbare Aehnlichkeit mit der schwarzen Varietät des Madurafußes, und ich hatte angenommen, daß es auch Fälle geben dürfte, in welchen den unsrigen ähnliche Parasiten diese Erkrankung verursachen könnten.

Diese Vermutung hat sich nun bestätigt, indem, wie wir gesehen haben, die schwarze Varietät des Madurafußes nicht durch den Streptothrix, welcher die gelbe Varietät verursacht, sondern durch einen dem beschriebenen Fadenpilz in Form und Wirkung sehr ähnlichen Parasiten erzeugt wird. Trotzdem können wir aber den Pilz der schwarzen Varietät des Madurapilzes mit dem in Rumänien gefundenen Pilz nicht identifizieren.

Die Unterschiede zwischen den beiden Pilzen sind folgende. Der Pilz der schwarzen Varietät des Madurafußes bildet die Körner zwar auch, zum Teil aus einer Umwandlung von Bindegewebsformen, er ist in den Körnern ähnlich verbreitet wie unser Pilz und läßt nach seinem Schwunde auch Kanäle zurück. Doch fand sich in den von mir beobachteten Fällen der schwarzen Varietät keine sekundäre Infektion, sondern der Pilz selbst gab zu eitriger Schmelzung mit zahlreichen polynukleären Leukocyten Anlaß, während in den hiesigen Fällen dort, wo der Pilz nicht mit dem Eitercoccus assoziiert ist, Eiterbildung nicht auftritt, sondern derselbe zu spindelzelliger und skleröser Bindegewebswucherung Anlaß gibt. Der Eiter enthielt hier mononukleäre Zellen und Kernfragmente, beim schwarzen Mycetom polynukleäre Leukocyten.

In beiden Fällen führt die Pilzwucherung zur Bildung hyaliner, safraninophiler Massen und Körner, doch unterscheidet sich der indische Pilz einerseits durch die viel kräftigere hyalinogene oder mykogene Wirkung, indem nicht nur das gesamte Korn safraninophil ist, sondern auch in der Nachbarschaft safraninophile Kugeln und Netze reichlich auftreten, welche letztere in der Art von Fremdkörpern von Riesenzellen aufgenommen werden.

Der indische Pilz besteht aus viel breiteren Fäden mit ungleichen, mehr ovalen, kaum färbbaren Segmenten, während unser Pilz aus gleich dicken, färbbaren Fäden besteht. Auch entartet der indische Pilz wahrscheinlich schneller, indem der unveränderte Pilz nur schwer beobachtet werden konnte und die meisten als solche beschriebenen und abgebildeten Gebilde entweder leere Kanäle oder ungemein gequollene, von hyalinen Hüllen umgebene Entartungsformen darstellen. Die Pilzbildung beginnt hier aus rundlichen, von konzentrischen Hüllen umgebenen, nicht färbbaren Gebilden und nicht aus Fäden wie bei unseren Pilzen.

Endlich spricht auch die Lokalisation am Gesichte bei unserer Form gegen die Identität derselben mit dem Madurafuße.

Es handelt sich bei der schwarzen Varietät um höhere Pilze, wohl um eine Mucorform, und in der in Rumänien beobachteten Form vielleicht um eine Cladothrix.

Die Aetiologie des Madurafußes ist gänzlich unaufgeklärt. Man könnte vielleicht annehmen, daß es sich in vielen Fällen um einen Parasiten von Pflanzen handelt, welche an spitzen Teilen derselben sitzend — ähnlich wie die Grannen des Getreides den Aktinomycespilz

in das Gewebe einbringen können — Verletzungen am Fuße verursachen oder in vorhandene Verletzungen eindringen könnten. Jedenfalls spricht die Lokalisation an der Sohle und an den Seitenteilen des Fußes bei barfüßig gehenden Individuen für das Eindringen des Pilzes von außen, indem die Kranken gewöhnlich angeben, schon früher an Wunden, Stichen oder Hautabschürfungen gelitten zu haben. Namentlich erwähnen viele, daß sie von den Dornen der Accacia arabica gestochen wurden. H. J. Carter glaubt demgegenüber, daß der Parasit durch die Schweißdrüsen eindringe. Uns erscheint dies weniger wahrscheinlich, nachdem die mikroskopische Untersuchung wesentliche, primitive Veränderungen der Schweißdrüsen nicht nachweist, höchstens sekundäre entzündliche Infiltration in der Umgebung derselben. Am häufigsten ist die Krankheit bei Feldarbeitern, Matrosen, Hirten, Erdarbeitern, Vagabunden. Keinerlei Behandlung, auch Jodbehandlung innerlich oder durch Injektionen mit einbegriffen, konnten irgendwelche Heilerfolge aufweisen. Eben diese Unwirksamkeit der Jodbehandlung wurde von Vincent gegen die Aktinomycesnatur des Pilzes angeführt. — Die Krankheit schreitet, wenn auch sehr langsam, doch unaufhaltsam vorwärts. Häufig sterben die Kranken infolge von Erschöpfung und Kachexie, nachdem die Krankheit viele Jahre, selbst Jahrzehnte unter fortwährender Eiterung und Verjauchung angedauert hatte. Die Amputation des Fußes hingegen ist immer von radikaler Heilung ohne Rezidive gefolgt.

Literatur.

Adami, J. G., & Kirkpatrick, R. C., A case of Madura foot-disease (Mycetoma pedis, ochroid variety). Transact. of the assoc. of Amer. Physicians, **1895**.

Babes, V., & Levaditi, Forme actinomyc. du bac. de la tuberc. Acad. des sc., **1897**.

Babes & Mironescu, Ueber eine bisher nicht beschriebene Mykose des Menschen mit schwarzen Körnern. Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, S. 107, **1910**.

Babes, Sur la variété noire du pied de Madura. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1911**.

Bainbridge, G., A case of mycetome of the foot (pale variety) with implication of the lymphatics of the lower extremity and probably of those of the abdomen. Transact. med. and phys. soc. of Bombay, **1883**.

Bassini, E., Un caso di micetoma al piede o piede di Madura. Arch. per le ac. med., Vol. 12, **1888**.

Bekeley, M. J., On the so-called fungus foot-disease of India. Med. press and circular, **1876**, p. 465.

Boyce, R. W., The fungus-foot disease of India. Brit. med. journ., **1894**, Sept. 22.

— Eine neue Streptothrixart, gefunden bei der weißen Varietät des Madurafußes. Hyg. Rundschau, **1894**, Nr. 12.

Boyce, W., & Surveyor, W., On the existence of more than one fungus in Madura disease (mycetoma). Proceedings of the Royal Society. Vol. 53, p. 110—112, **1893**.

— The fungus-foot disease of India. Brit. med. journ., Vol. 2, 638, **1894**.

Carter, H. Vandyke, The parasite fungus of mycetoma or the fungus disease of India. Transactions of the pathological society, Vol. 24, 260, **1873**.

— On the nature mycetoma, or the fungus disease of India. Lancet, **1874**, p. 44 and 113.

— The so-called fungus-foot of India. Ind. med. gaz., **1875**.

— On mycet. or the fungus disease of India. London **1874**.

Corre, A., La maladie de Ballingall (pied du Maduré) d'après des notes inédites du Dr. Collas. Arch. de méd. navale, **1883**.

Cunningham, D., Is mycetoma primarily orving to the action of the fungal elemente ordinary associated with its products. Scientific memoire by med. Officers on the Army on Indie, Vol. 9, 67, **1895**.

le Dantec, Etude bactériologique sur le pied de Madura du Sénégal (variété truffoïde). Arch. de méd. navale, T. 12, 1894.
Delbanco, E., Ein amerikanischer Fall von Mycetoma pedis. Deutsche Medizinal-Zeit., 1897, Nr. 48, S. 497.
— Ein amerikanischer Fall von Mycetoma pedis. Eine neue Strahlenpilzart. Festschr. f. Neumann, 1900, S. 117.
Doronie, K. M., Madura foot disease, mycetoma of India. Med. press and circular, 1874, Januar 14, p. 28.
Fox, J., Fungus-foot of India. Transact. of the patholog. Society, Vol. 21, 411, Vol. 22, 320, 1871.
— The so-called „fungus foot" of India. Lancet, 1896, p. 190.
Gémy & Vincent, Affection parasitaire du pied, analogue, sinon identique à la maladie dite de Madura. Congrès de Dermatol. et de Syph., 1892 et Ann. de Dermat., 1892.
— Sur un nouveau cas de Pied de Madura. Ann. de Dermatologie, 1896, p. 1253.
de Gumbleton Daunt, R., Med. letters from Brazil. Dubl. med. press, Vol. 4, 1861.
Hatch, W. K., & Childe, F. L., A remarkable case of mycetoma. Lancet, Vol. 2, 1894.
Hewlett, R. T., On actinomycosis of the foot commonly known as Madura-foot. Lancet, Vol. 2, 18, 1892.
— On madura disease (Mycetoma) of the foot. Transactions of the Pathological Society, London 1893, p. 172—177.
Hoog, T., The Madura-foot of India. Med. Times and Gazette, 1871, Juli 22, p. 73.
Hunsly, Will., Case of madura foot in its initial stage. Glasgow journ., 1889/90.
Hyde, T. N., Senn, N., & Bishop, D. D., A contribution to the study of mycetoma in America. Journal of cutan. and genito-urinary dis., Vol. 14, 1896.
Jaber Hogg, Fungus-foot-disease of India. Transactions of the pathol. soc., Vol. 23, 1872.
Kämpfer, Amoenitatum exot. politico-phys.-med., fasc., V, 1712.
Kanthack, A., Madura disease of hand and foot. Lancet 1892, Jan. 23, July 16,
— Madura disease (mycetoma) and actinomycosis. Journ. of path. and bact., Edinburg 1892.
— Madura disease and actinomycosis. Journ. of path. and bact., 1892, Nr. 2.
Kemperer, G. W. H., A case of podelcoma, with microscopic examination of the diseased structure. American practitioner, 1876.
Köbner, Demonstration eines Präparates von Madurafuß. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 5, S. 132.
Koch, J., & Strutzer, Zur Morph. u. Biologie des Streptothrix madurae. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, H. 1, S. 17, 1911.
Lewis & Cunningham, The fungus disease of India. Appendix to the XI. report of the sanitary Commissioner of India. Calcutta 1875.
Libouroux, A. M. J., Contribution à l'étude de la maladie dite „pied de Madura" considérée comme une trophonévrose. Th. de Bordeaux 1886.
Loyet, A., Mycétome. Dict. encycl. des sc. méd., 1876.
Ruelle, E., Contribution à l'étude du Mycétome. Th. de Bordeaux 1893.
Surveyor, N. F., Madura foot of India. Brit. med. journ., 1892, 10. Sept.
— Mycetome and Actinomyces, Medical and physical Society of Bombay. Lancet, Vol. 1, Nr. 7, 321, 1886.
Nicolle & Pinoy, Un cas de mycétome aspergillaire observé en Tunisie. Arch. de Parasitol., T. 10, 437, 1906.
Oppenheim, Mycetoma pedis in Mracek, Handb. d. Hautkrankh., 1904.
Unna, P. G., Histopathologie der Hautkrankheiten, in Orths Lehrbuch der path. Anatomie. Berlin 1894.
— Ueber Piedra nostras. Deutsche Med.-Zeitung, Bd. 16, Nr. 23, 255, 1895.
— Aktinomykose und Madurafuß. Ebenda, 1891, Nr. 6, S. 49.
Unna, P. G., & Delbanco, Beiträge zur Anatomie des indischen Madurafußes (Mycetoma, fungus disease of India). Monatsschr. f. prakt. Dermatol., Bd. 31, H. 12, 1900.
Vincent, H., Etude sur le parasite du „pied de Madura". Ann. Pasteur, T. 8, 1894.

Erklärung der Tafeln.

Tafel II.

Fig. 1. 9-tägige Kultur des Madurapilzes auf Agar-Agar nach Gram gefärbt. Vergr. 700.
„ 2. 9-tägige Kultur des Actinomyces bovis nach Gram.
„ 3. 1½ Monate alte Kultur des Madurapilzes auf Glyzerinagar. Vergr. 800. Nach Gram gefärbt.
„ 4. 9-tägige Kultur des Madurapilzes auf Kartoffel. Nach Gram gefärbt.
„ 5. 12-tägige Bouillonkultur des Madurapilzes.
„ 6. 6 Monate alte Kultur des Madurapilzes auf Glyzerinagar. Nach Ziehl gefärbt und entfärbt. Die säurefesten Teile erscheinen rot (nicht violett) gefärbt.
„ 7. 9-tägige Kultur des Actinomyces aurantiacus auf Glyzerinkartoffel nach Gram.
„ 8. Etwa 1 Monat alte Kultur von Streptothr. Eppinger nach Gram gefärbt.

Tafel III.

Fig. 1. Beginn der Wucherung des Madurapilzes (schwarze Varietät). Safranin-Gram. Vergr. 800. *C* Konzentrierte Körperchen mit zentralem Lumen, ein blasses Körnchen enthaltend, *C'* Innenkörperchen violett gefärbt, *C''* mehrere Innenkörperchen, *C'''* gequollenes segmentiertes Innenkörperchen, *CIV* rotgefärbtes gequollenes konzentrisches Körperchen mit rosa gefärbtem Innenkörper, *PE* längliches konzentrisches Körperchen, *H* Hyalinbildung zwischen den Körperchen, *S* kleinstes schwarzes Körnchen aus hyalinen Massen und verschmelzenden Körperchen gebildet, *Zr* Zellreste, *Se* Sequesterbildung, *Z* Gewebszellen.

Fig. 2. Ein kleines schwarzes Korn und das umgebende Gewebe bei schwacher Vergrößerung, Anilin-Safranin-Gram. *S* sinuöse, skleröse Abszeßwand, *G* Granulationsgewebe, *L* Zone erweiterter Lymphgefäße, *P* pigmentierte Zone, *lB* Zone größerer epitheloider und Riesenzellen, letztere *FR* enthalten hyaline und pigmentierte, unter dem Einfluß des Pilzes gebildete Massen, *h* rot oder violett gefärbte hyaline Kugeln, *B* welliges Bindegewebe.

Fig. 3. Von der Oberfläche eines schwarzen Kornes. Safranin-Gram. Vergr. 500. *E* Eiter mit Resten polynukleärer Leukocyten, *F* Reste von Bindegewebsfasern in die Kolben und Fransen des schwarzen Kornes übergehend, *B* stellenweise erkennt man rundliche konzentrische Gebilde an der Oberfläche des Kornes, *hg* hyaline Massen in radiärer Anordnung an der Oberfläche, zum Teil Kolben bildend *K*, *Q* Quellungsprodukte des Pilzes, *C* eine Art Mycelium zum Teil aus leeren Kanälen gebildet, *CM* größere dunkle konzentrische Massen, *S* sporenähnlich glänzende Gebilde von roten konzentrischen Hüllen umgeben, *hs* hyaline Schollen das Zentrum der scharfen Massen einnehmend. Färbung mittelst Jod-Eosin und Gram. Geringe Vergrößerung. *PD* schwarzes Korn, *p* periphere faserige blasse Zone, *r* äußere radiäre Zone. Hierauf folgen noch andere radiäre Schichten. Im Zentrum finden sich homogene blasse oder hyaline Massen (*c*), *E* Abszeß, Eiter mit polynukleären Leukocyten enthaltend.

Fig. 4. Aus der Wand eines schwarze Körner entleerenden Abszesses des retrobulbären Gewebe, Färbung mittelst Anilin-Safranin-Jod und Gram-Weigert (Babes). Geringe Vergrößerung. *K* schwarze Massen inmitten des die Abszeßwand bildenden Granulationsgewebes (*g*), dieselben sind gelbbraun gefärbt, enthalten feine, leere Kanäle (*K'*) und sind von einem aus rot gefärbten Kolben gebildeten Strahlenkranz eingesäumt (*s*). Bei *f* erkennt man, daß die schwarzen Massen und die Kolben sich in die umgebenden Bindegewebsfasern fortsetzen, *K'* schwarze Massen, in welche stellenweise Bakterienmassen (*B*) — ein Coccus — durch die Kanäle derselben eingewandert sind, *K''* schwarze Massen, welche große Mengen der Bakterien (*B'*) beherbergen. Dieselben bilden verzweigte Züge, welche die Grenze der Kanäle im Innern der schwarzen Masse überschritten haben, *B''* außerhalb der schwarzen Masse im Granulationsgewebe wuchernde Kokken, *G* Granulationsgewebe teils aus spindelzelligem Gewebe, teils aus Rundzellen gebildet und hyaline Kugeln enthaltend.

Fig. 5. Schwarze Massen mit dem Fadenpilze. Färbung: Anilin-Safranin, Gram-Weigert. Vergr. 500. *B* schwarze Massen, *K* kolbiger Saum der schwarzen Massen, *K'* Kolben mit den Enden der Fadenpilze, *K''* Uebergang der Kolben in Bindegewebsfasern, *P* Pilzelemente mit Sporen (?) (*S*) und metachromatischer Körperchen *M*.

1. Madurapilz Agar-Agar-cultur von 20 Tagen

2. Actinomyces bovis Agar-Agarcultur v 12 Tagen

3. Actinomyces-cultur von 20 Tagen. (Agar-Agar)

4. Madurapilz 14 tägige Kartoffel-cultur

Actinomyces bovis 30 tägige Kartoffelcultur.

6. Madurapilz Kartoffelcultur v 30 Tagen aus d. Jnst. Pasteur stammend.

7. Actinomyces Eppinger 14 tägige Kartoffelcultur.

Madurapilz Zuckeragar-cultur von 20 Tagen

Actinomyces Eppinger Zukkeragarcultur v 20 Tagen

Actinomycosis bovis Zucker-agarcultur v 20 Tagen.

Babes

Gustav Fischer

Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig



Fig. 1.

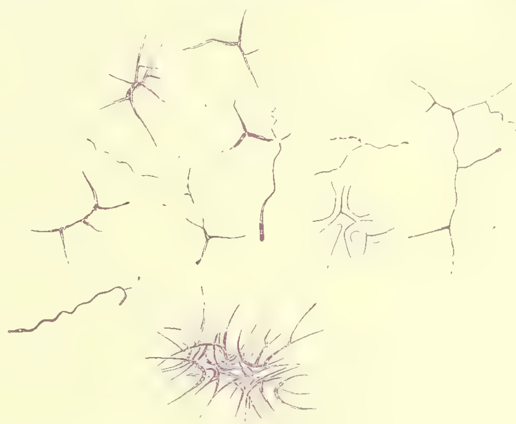


Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**



Babes gez

Verlag von Gu

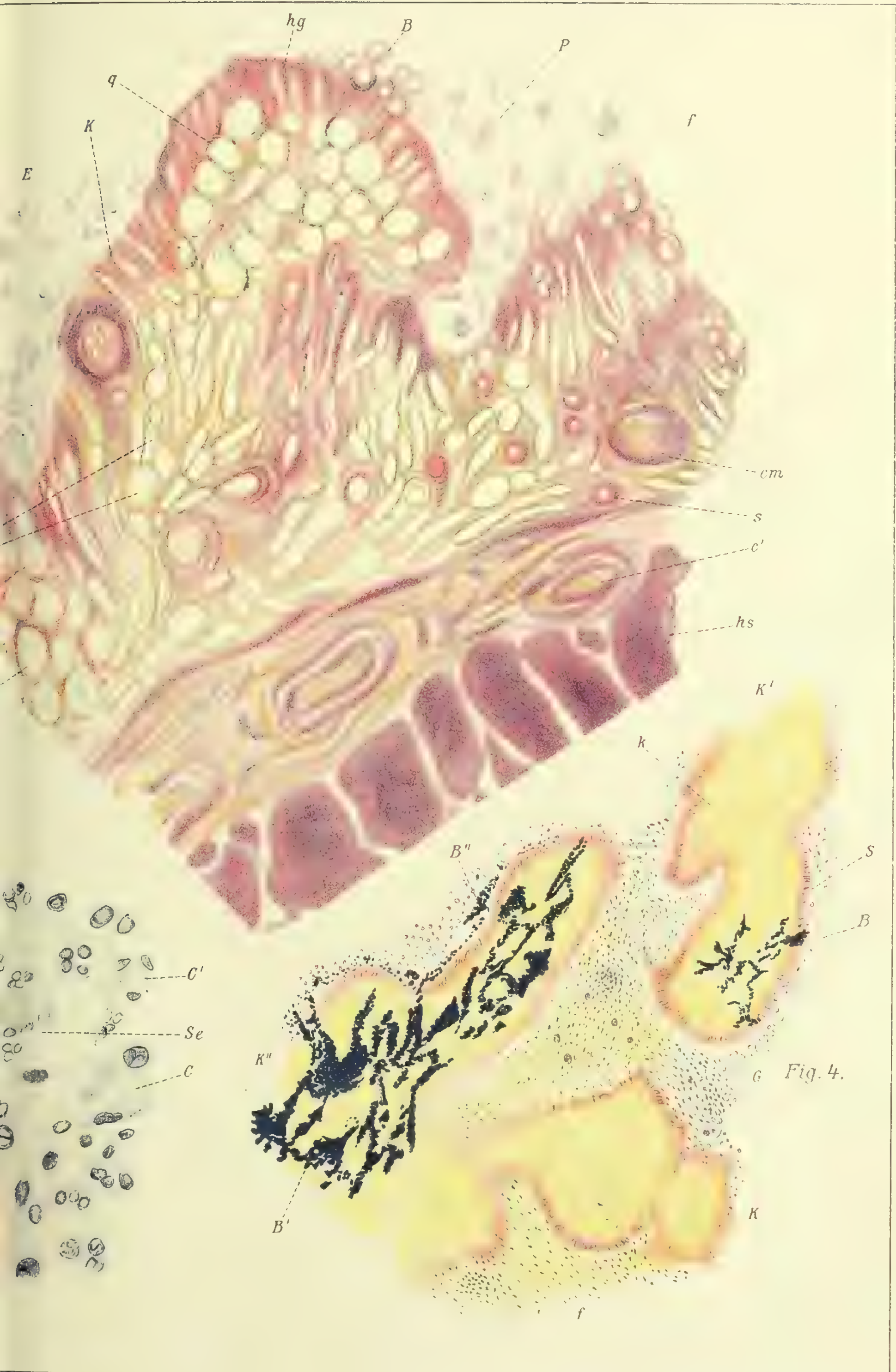


Fig. 4.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

VII.

Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. **G. Cornet** in Berlin-Reichenhall und Prof. Dr. **H. Kossel** in Heidelberg.

Erster Teil:

Die Tuberkelbacillen.

Von Prof. Dr. **H. Kossel** in Heidelberg.

Mit 2 Farbentafeln.

I. Historisches.

Die älteste an Sicherheit grenzende Kunde von dem Vorkommen der Tuberkulose bei den Völkern des Altertums liefert uns der Befund von Wirbelcaries an ägyptischen Mumien, der durch Elliot Smith & Armand Ruffer erhoben wurde.

Aus den Schriften des Hippokrates geht hervor, daß ihm die Lungenschwindsucht wohl bekannt war. Er nimmt drei Entstehungsarten der Phthisis an, als Folge mangelhafter Lösung einer Lungenentzündung, als Folge der Hämoptoë und der eitrigen Pleuritis. Der Lungentuberkulose ähnliche Erscheinungen beschreibt er auch als Ausgang einer Krankheit, die durch Entwickelung von „Phymata" in den Lungen entsteht. Die Schilderungen, die er von dem Auftreten von Phymata an anderen Körperstellen entwirft, machen es wahrscheinlich, daß es sich um Eiterherde, nicht aber um das gehandelt hat, was wir heute Tuberkel nennen (Virchow).

Von den lateinischen Schriftstellern wurde das Plasma mit Tuberculum übersetzt, d. h. Auswuchs, Anschwellung. Der Ausdruck „Tuberkel" findet sich noch bei den Anatomen des 17. und 18. Jahrhunderts als allgemeine Bezeichnung für rundliche Bildungen verschiedener Größe und Art. In Beziehung zur Lungenphthise hat sie zuerst Sylvius (Franz de le Böe Sylvius, 1614 bis 1672) gebracht. Er betrachtete sie als vergrößerte und dadurch sichtbar gewordene Drüsenapparate der Lungen, die durch Eiterung kleine und große Geschwüre (Vomicae) erzeugten. In den letzten Jahrzehnten des 18. Jahrhunderts wurde die Drüsennatur der Lungentuberkel von Reid (1785) und Baillie (1793) bekämpft. Ersterer führte ihre Entstehung auf Eindickung ausgetretener Lymphe zurück. Letzterer verlegte ihre Bildung in das Bindegewebe; durch Zusammenwachsen der stecknadelkopfgroßen eigentlichen Tuberkel entstehen nach ihm die größeren Knoten. Bayle (1774—1816) faßte in seinem berühmten Werk über die Phthisis die Tuberkulose der Lungen nicht

als eine lokale Krankheit, sondern als Folge einer Allgemeinerkrankung auf. Sie ist die häufigste Form der Lungenphthise und kann mit anderen Formen vergesellschaftet sein. Von ihm stammt der Ausdruck Miliartuberkel.

Von grundlegender Bedeutung für die weitere Entwicklung der Tuberkuloselehre wurden die Auffassungen Laënnecs (1781—1826). Nach ihm kann sich die „tuberkulöse Materie“ unter zwei verschiedenen Formen entwickeln, entweder als abgegrenzte isolierte Tuberkel im eigentlichen Sinne oder als tuberkulöse Infiltration. In beiden Fällen handelt es sich zunächst um graue durchscheinende Bildungen, die allmählich undurchsichtig und gelblich werden und darauf erweichen. Mit der Erweichung stellt sich eine Beschaffenheit ein, die er mit der eines weichen Käses vergleicht. Den Tuberkel betrachtet er nicht wie sein Zeitgenosse Broussais (1772—1838) als Entzündungsprodukt, sondern als produit accidentel, d. h. als Neubildung, worin ihm Pierre Louis (1787—1872) beitrat. Die Lungengangrän und den Krebs der Lunge, die Bayle als phthisie ulcéreuse und phthisie cancéreuse unter die Erscheinungsformen der Lungenphthise eingereiht hatte, trennte er scharf von der tuberkulösen Phthise.

Um die Mitte des 19. Jahrhunderts beginnt mit der Einführung der mikroskopischen Untersuchungsmethoden eine neue Aera für die Erforschung der Krankheit. Der Aufstellung des „Tuberkelkörperchens“ durch Lebert als spezifisch für den Tuberkel trat Reinhardt entgegen. Den größten Einfluß sollte die Lehre R. Virchows gewinnen, der im Gegensatz zu der unitarischen Auffassung Laënnecs eine scharfe Trennung des eigentlichen Tuberkels von den in Verkäsung ausgehenden entzündlichen und hyperplastischen Vorgängen, z. B. der käsigen Pneumonie forderte, wenn auch das Endprodukt beider Prozesse das gleiche sei. Der Tuberkel ist nach ihm eine in der Regel aus dem Bindegewebe hervorgehende zellige Neubildung, in dessen Zentrum zuerst eine fettige Metamorphose mit Wasserverlust eintritt als Beginn der käsigen Metamorphose, die später den Tuberkel charakterisiert. Die Tatsache, daß Verkäsung auch vorkommt, wo von Tuberkeln nicht die Rede sein kann, bewog ihn, die Verkäsung als etwas für den Tuberkel Spezifisches ebensowenig anzuerkennen, wie die von Langhans beschriebenen Riesenzellen.

Die auf rein anatomischer Grundlage aufgebaute Lehre Virchows von der Wesensverschiedenheit von Tuberkelbildung und käsiger Pneumonie mußte jedoch allmählich der in den Vordergrund tretenden ätiologischen Auffassung weichen. Zwar blieben die Versuche Klenckes zunächst unbeachtet, der 1843 durch die Injektion von tuberkulösem Material in die Ohrvene von Kaninchen die Bildung von Tuberkeln in Lungen und Leber erzielte. Erst durch die zielbewußten Arbeiten Villemins (1865) wurde die Uebertragbarkeit der Tuberkulose einwandsfrei erwiesen.

Durch subkutane am Ohr ausgeführte Impfung von Kaninchen mit tuberkulösem Material von phthisischen Leichen gelang es ihm, Tuberkulose zu erzeugen, woraus er schloß, daß diese einen agent causal spécifique, einem Virus, ihre Entstehung verdanke. Die gleichen Veränderungen erhielt er, wenn er Perlsuchtknötchen vom Rinde den Kaninchen einimpfte, jedoch entwickelte sich in diesem Falle die Tuberkulose viel schneller und war weit ausgebreiteter, als nach Ver-

impfung von menschlichem Material. Durch Kontrollversuche überzeugte er sich, daß nur das tuberkulöse Material Tuberkulose hervorrief, nicht dagegen andere Stoffe. Villemin lehrte auch andere mit Knötchenbildungen einhergehende Erkrankungen, z. B. bei Schafen, durch Impfexperimente von der echten Tuberkulose zu unterscheiden. Auch die Empfänglichkeit des Meerschweinchens und die geringere der Hunde und Katzen konnte er zeigen. Das Virus der Tuberkulose ist nach ihm zwar in den Krankheitsprodukten sowie im Sputum enthalten, ist aber ein körperfremdes, von außen an ihn herantretendes Virus, ein Keim, der sich in dem Körper des Menschen und gewisser Tiere vermehren kann.

Villemin beschäftigte sich in seinen 1868 herausgegebenen „Etudes sur la tuberculose“ auch mit der Verbreitungsart und der Epidemiologie der Phthise. Wie aus einer modernen Abhandlung nimmt sich der Satz aus: „Man bemüht sich, die Ursachen der Phthise des Arbeiters in der Heredität, in Zuständen der Atmosphäre, in den eingeatmeten Stoffen, in der Beschäftigung und dgl. zu ermitteln, aber denkt man auch an die Umgebung, in der er die Nacht zubringt, an die Berührungen, denen er ausgesetzt ist, an die Infektionsherde, in denen er die Hälfte seines Lebens verbringt.“ In der Wohnungsfrage erblickt er den Kernpunkt des Problems der Tuberkulosebekämpfung; hier rät er die Hebel anzusetzen.

So klar die Ergebnisse und so weitschauend die Schlußfolgerungen Villemins waren, es fehlte doch nicht an heftigem Widerspruch von seiten seiner eigenen Landsleute und von Aerzten anderer Länder. Die mannigfachen Fehlerquellen, die sich aus der Unvollkommenheit der damaligen Arbeitsmethoden ergaben, führten dazu, daß manche Forscher, die seine Versuche nachprüften, auch nach Verimpfung nicht tuberkulöser Gewebsstücke oder gar beliebiger Stoffe Tuberkulose bei den Versuchstieren entstehen sahen.

Bei den Versuchstieren Cohnheims und B. Fränkels z. B. trat sogar nach Einbringung von Fließpapier, von Zinnober, von Guttapercha und Kautschukstücken in die Bauchhöhle von Meerschweinchen Tuberkulose auf. Sie suchten die Ursache ihrer Entstehung in dem Eiter, dessen Bildung durch die Fremdkörper hervorgerufen wurde und erblickten in den abgestorbenen Eiterkörperchen „das Moment, dem die später auftretende Tuberkulose ihre Entstehung verdankte“. Aber die Versuche von Klebs, Chauveau, Tappeiner u. a. sprachen durchaus für die Richtigkeit der Villeminschen Auffassung. Auch Cohnheim schloß sich ihr an, nachdem er mit Salomonsen die Impfung in die vordere Augenkammer von Kaninchen als eine Methode erkannt hatte, die besonders geeignet war, die Anwesenheit eines Infektionsstoffes in den tuberkulösen Krankheitsprodukten zu beweisen. Bei diesem Verfahren konnten sich nachträgliche Infektionen nicht so leicht einstellen wie bei anderen Impfungen und die Entwickelung der Krankheit ließ sich in vollkommener Weise verfolgen. Nunmehr ließ sich nachweisen, daß „nur durch Uebertragung tuberkulöser Substanz und von nichts anderem Tuberkulose erzeugt wird“.

Cohnheim stellte daher der anatomischen Definition Virchows 1879 den Satz entgegen: „Zur Tuberkulose gehört alles, durch dessen Uebertragung auf geeignete Versuchstiere Tuberkulose hervorgerufen wird und nichts, dessen Uebertragung unwirksam ist.“

Dennoch vermochte sich die Anschauung von der Infektiosität der Lungenschwindsucht, die schon seit dem Mittelalter immer wieder auf Grund rein ärztlicher Beobachtungen behauptet worden war, nicht allgemein Geltung zu verschaffen. Erst die Entdeckung des Erregers durch Robert Koch sollte ihr endgültig zum Siege verhelfen.

Auf Grund der Erfahrungen, die er bei der Untersuchung anderer Infektionskrankheiten gemacht hatte, trat Robert Koch an die Erforschung der Tuberkulose heran. Den Weg, der zum Ziele führen mußte, sah er klar vor sich liegen. Es war zunächst der Nachweis zu führen, daß in dem überimpfbaren Material pathogene Mikroorganismen vorhanden waren, dann galt es, sie zu isolieren und endlich, durch ihre Verimpfung die Krankheit wieder zu erzeugen.

Mit selbstgeschaffenen Methoden ging er ans Werk und konnte am 24. März 1882 der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin die Ergebnisse seiner Untersuchungen vorlegen.

In glänzender Weise war es Koch gelungen, die von ihm selbst aufgestellten Forderungen zu erfüllen. In den Krankheitsprodukten bei der Tuberkulose des Menschen, des Rindes, Pferdes, Schweines, der Ziege, des Schafes, des Huhnes und des Affen, ebenso bei der spontanen wie bei der durch Impfung erzeugten Tuberkulose des Meerschweinchens und Kaninchens konnte er durch ein besonderes Färbeverfahren Bacillen nachweisen, die sich bei der Züchtung auf künstlichen Nährböden von allen bis dahin bekannten Bakterien verschieden verhielten. Uebertragung der Reinkulturen auf Versuchstiere rief bei diesen eine Erkrankung an Tuberkulose hervor.

Das von R. Koch beobachtete eigentümliche Verhalten des Krankheitserregers gegenüber den Anilinfarbstoffen, dessen Studium bald darauf P. Ehrlich zur Auffindung einer leicht anwendbaren Methode des mikroskopischen Nachweises der Tuberkelbacillen führte, ermöglichte dem Arzt, die Diagnose auf Tuberkulose auch in klinisch zweifelhaften Fällen mit Sicherheit zu stellen.

Für das therapeutische Handeln waren damit neue Ausblicke gegeben und die Grundlage für eine rationelle Prophylaxe geschaffen.

Wenige Tage, nachdem R. Koch die in jeder Beziehung abgeschlossenen Ergebnisse seiner Untersuchungen veröffentlicht hatte, erschien eine kurze Mitteilung P. Baumgartens, daß es ihm gelungen sei, bei der durch Impfung mit Perlsucht erzeugten Tuberkulose des Kaninchens nach Aufhellung von Schnitten mittelst Kalilauge in den Tuberkeln stäbchenförmige Bakterien zu erkennen. Da er sie nicht, wie andere Bakterien, durch Färbung deutlich kenntlich machen konnte, so hielt er sich für berechtigt, sie von gewöhnlichen Fäulniskeimen und anderen Bakterienspecies zu trennen und zu der Entstehung der tuberkulösen Veränderungen in Beziehung zu setzen.

Literatur.

I. Historisches.

v. Behring, Moderne phthiseogenetische Probleme in historischer Beleuchtung. Beitr. z. experiment. Therapie, Heft 11, Berlin, A. Hirschfeld, **1906**.

Cohnheim, Die Tuberkulose vom Standpunkte der Infektionslehre. Leipzig, A. Edelmann, **1881**.

Predöhl, Die Geschichte der Tuberkulose. Hamburg u. Leipzig, Voss, **1888**.

Smith, Elliot & Ruffer, Armand, Zur historischen Biologie der Krankheitserreger. Herausgeg. von Sudhoff & Sticker, 3. Heft, Gießen, E. Töpelmann, **1910**.

VILLEMIN, Etudes sur la tuberculose, 1868.
VIRCHOW, Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2, Berlin 1865.
WALDENBURG, Die Tuberkulose, die Lungenschwindsucht und die Skrophulose. Berlin, Hirschwald, 1869.

II. Morphologie.

Zum Studium der Formen, in denen die Tuberkelbacillen auftreten können, ist ihre Untersuchung im ungefärbten Präparat wenig geeignet.

In lebendem Zustande untersuchte Tuberkelbacillen fand R. KOCH stets unbeweglich. Zerquetschte er ein sehr bacillenreiches frisches Knötchen aus der Lunge eines tuberkulösen Meerschweinchens in einem Tropfen Blutserum und zerteilte die Masse sorgfältig darin, so konnte er im hohlen Objektträger zahlreiche farblose, unbewegliche, sehr feine und kurze Stäbchen erkennen. In manchen Präparaten beobachtete er stark glänzende Körperchen im Zellleib der Bacillen.

Die gefärbten Tuberkelbacillen beschreibt R. KOCH als Stäbchen, deren Länge einem Viertel bis der Hälfte vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens gleichkommt. (ungefähr 0,0015—0,0035 mm), deren Dickendurchmesser bei Anwendung derselben Färbemethode nicht wie ihre Länge schwankt, sondern konstant ist. Sie sind gewöhnlich nicht vollkommen gerade Stäbchen, „meistens findet man in ihnen leichte Knickungen oder Biegungen und oft auch eine geringe Krümmung, welche an den längsten Exemplaren selbst bis zu den ersten Andeutungen von schraubenförmiger Drehung gehen kann.“ In Sekreten und Gewebsausstrichen ist ihre Zahl sehr wechselnd, sie liegen entweder einzeln außerhalb oder innerhalb von Zellen oder sie sind zu kleinen oder größeren Gruppen vereinigt. Oft drängen sie sich dicht aneinander zu Haufen „in denen die Bacillen parallel angeordnet und so eng verbunden sind, daß es oft schwierig ist, die Zusammensetzung der Gruppe aus einzelnen Bacillen noch zu unterscheiden“ (vgl. Tafel I, Fig. 1).

EASTWOOD hat eine große Zahl von Messungen der Tuberkelbacillen vorgenommen. Im Gewebe schwankte der durchschnittliche Längendurchmesser in 96 verschiedenen Gewebsproben zwischen 1,23 und 4,12 μ, die kleinste gemessene Form war 0,5, die größte 8 μ lang. In Kulturen auf Pferdeserum bewegte sich der durchschnittliche Längendurchmesser der Bacillen von 35 Stämmen zwischen 0,63 und 1,3 μ; die geringste Länge betrug hier gleichfalls 0,5 μ, die größte 4 μ. Die im lebenden Gewebe gewachsenen Tuberkelbacillen sind also meist erheblich länger als die von künstlichen Nährmedien stammenden.

Als Tuberkelbacillensplitter bezeichnete C. SPENGLER[2] ursprünglich die kürzesten körnerartigen Formen, die man in manchen Sputis in größerer Zahl, meist in Haufen gruppiert, findet.

Färbungsverfahren.

Bei Anwendung der gewöhnlich für den Nachweis von Bakterien benutzten Farblösungen gelingt es nur schwer oder überhaupt nicht, die Tuberkelbacillen zu färben. Erst als R. KOCH wässerige Methylenblaulösung mit Alkali versetzt 24 Stunden lang auf Ausstriche oder Schnitte von tuberkulösem Material einwirken ließ (1 ccm konz. alkohol. Methylenblaulösung mit 200 ccm destill. Wasser gemischt,

darauf Zusatz von 0,2 ccm 10-proz. Kalilauge), konnte er sehr feine stäbchenartige Gebilde entdecken, die sich sehr deutlich von ihrer Umgebung abhoben, wenn er die Präparate mit einer konz. wässerigen Lösung von Vesuvin nachbehandelte. Dadurch wurde der blaue Farbstoff aus den Zellen und übrigen Bakterien wieder verdrängt, während die Tuberkelbacillen ihn festhielten.

Bald nachdem R. Koch seine ersten Mitteilungen über die Aetiologie der Tuberkulose veröffentlicht hatte, gab P. Ehrlich[1] eine neue Methode der Tuberkelbacillenfärbung an, die dann auch von Koch selbst empfohlen wurde. In der Annahme, daß auch andere alkalisch reagierende Substanzen als Zusatz zur Farbflüssigkeit geeignet sein würden, hatte Ehrlich Lösungen von Fuchsin oder Methylviolett in Anilinwasser benutzt. Er machte die Beobachtung, daß so behandelte Präparate mit starken Salpetersäurelösungen behandelt werden konnten, ohne daß die Tuberkelbacillen den Farbstoff wieder abgaben, während alle übrigen Teile (Gewebe, andere Bakterien) sich entfärbten.

Bereitung der Farblösung nach Ehrlich. Die Kuppe eines Reagenzglases wird mit reinem Anilinöl gefüllt und darauf destilliertes Wasser (bis $^3/_4$ des Glases) hinzugegeben (oder 5 ccm Anilinöl auf 100 ccm Wasser). Die Mischung wird mehrmals gut durchgeschüttelt und eine Zeitlang stehen gelassen. Nachdem der unlösliche Rest des Anilinöls sich abgesetzt hat, wird die darüber stehende Flüssigkeit durch ein mit Wasser angefeuchtetes Filter filtriert und dadurch sorgfältig von ungelösten Tropfen des Oels befreit. Zu dem so bereiteten Anilinwasser wird so viel konzentrierte alkoholische Fuchsinlösung hinzugefügt, daß sich ein schillerndes Häutchen auf der Oberfläche bildet (von konz. alkohol. Methylviolettlösung nach Weigert 11 ccm auf 100 ccm Anilinwasser). Koch empfahl, auf 100 ccm der Farblösung 10 ccm absoluten Alkohol zuzusetzen, um sie einige Tage lang haltbar zu machen. Andernfalls muß sie stets frisch bereitet werden.

Die Dauer der Färbung betrug anfänglich 12—24 Stunden, wurde aber bald darauf durch Erwärmen herabgesetzt (Rindfleisch). Am besten erhitzt man Deckglaspräparate, bis die Flüssigkeit zu dampfen beginnt und läßt nunmehr die erwärmte Farblösung noch eine Zeitlang (etwa 5 Minuten) einwirken.

Zur Entfärbung wurde eine Verdünnung der Salpetersäure von 1:3 Wasser benutzt (einige Sekunden lang) und darauf die Präparate nach Koch kurze Zeit mit 60-proz. Alkohol behandelt (bei Deckgläsern durch mehrmaliges Hin- und Herbewegen in Alkohol, bei Schnitten durch Einbringen in Alkohol auf einige Minuten).

Zur Nachfärbung dienten verdünnte wässerige Lösungen von Methylenblau oder Vesuvin. Malachitgrün empfiehlt Ehrlich[2] höchstens in ganz verdünnter saurer Lösung zur Nachfärbung zu benutzen, da es offenbar leichter als andere Anilinfarben in die Tuberkelbacillen eindringt.

Eine weitere Vereinfachung bedeutete die Methode von Ziehl, die heute allgemein wegen der Haltbarkeit der Farblösung zur Anwendung kommt. Ziehl empfahl an Stelle des Anilinwassers die Karbolsäure als Zusatz zu Methylviolettlösung. Er wandte sich gegen die Auffassung von Ehrlich, daß die alkalische Reaktion der Farblösung Vorbedingung für die Darstellung der Tuberkelbacillen sei.

Wie Karbolsäure wirkten auch Resorcin und Pyrogallussäure begünstigend.

Die ZIEHLsche Farbflüssigkeit wird heute nach dem Vorschlage von NEELSEN nicht mit Methylviolett, sondern mit Fuchsin hergestellt. Die übliche Bereitungsweise ist die folgende:

Zu 100 ccm einer 5-proz. Karbolsäurelösung werden 10 ccm einer konzentrierten Lösung von Fuchsin (Brillantfuchsin, nicht Fuchsin S.) in absolutem Alkohol hinzugefügt.

Die Abänderungen, die das ursprüngliche Farbverfahren später noch erfahren hat, sind nur unwesentlicher Natur. Sie beziehen sich meist auf die Entfärbung der Präparate. An Stelle der getrennten Einwirkung von Säure und Alkohol kann man beide vereinigen, was zweckmäßig in der von GÜNTHER angegebenen Mischung von Salzsäure und Alkohol (Salzsäure 3,0, Alcohol absolutus 100) geschieht.

Da sich herausgestellt hat, daß die Behandlung des Präparates mit Alkohol nach der Säureeinwirkung ganz wesentlich ist für die Unterscheidung der Tuberkelbacillen von säure- aber nicht alkoholfesten Bakterien, so sind alle Verfahren zu verwerfen, bei denen Alkohol gar nicht oder in zu schwacher Konzentration zur Anwendung kommt.

Hierher gehört das Verfahren von GABBET, der Entfärbung durch Säure und Nachfärbung in einen Akt zusammenzog, indem er die nach ZIEHL gefärbten Präparate mit einer Lösung von 1—2 g Methylenblau in 100 ccm 25-proz. Schwefelsäure behandelte. Auch die Methode B. FRAENKELS ist nicht zu empfehlen, der nach Färbung in Anilinwasserfuchsin eine Lösung, bestehend aus 50 ccm Wasser, 30 ccm Alkohol, 20 ccm Salpetersäure und Methylenblau bis zur Sättigung anwandte, also nur einen 30-proz. Alkohol einwirken ließ.

Von sonstigen Abänderungen der ursprünglichen Verfahren seien erwähnt: Färbung: als Beize an Stelle von Anilinöl oder Phenol: Ortho-Toluidin (B. FRAENKEL), Terpentinöl (PRIOR), Aldehyde (EHRLICH[2]), Thymol (BRIEGER), Resorcin, Pyrogallussäure (ZIEHL), Chloroform (ARENS), Kreosot, Kampfer, Menthol oder Terpentin (OGAWA), Borfuchsin (LUBINOFF), Lösungen von Anilinfarben in mit Anilinöl versetztem Sublimat 1:2000 (NASTINKOW & PEWSNER). Entfärbung bezw. Nachfärbung: 5—25-proz. Schwefelsäure (NEELSEN), unterschweflige Säure (PETERS), salzsaurer Alkohol (ORTH), salpetersaurer Alkohol (RINDFLEISCH), Eau de Javelle (RONDELLI & BUSCARONI), 5—10-proz. Kaliumperkarbonat (AD. MÜLLER), alkalisiertes Wasserstoffsuperoxyd (AD. MÜLLER), siedendes Wasser (KAUFMANN), Pikrinsäure in konzentrierter alkoholischer Lösung (KÜHNE, TARCHETTI), Pikrinsäurealkohol mit einigen Tropfen 15-proz. Salpetersäure (50 ccm gesättigter wässeriger Pikrinsäurelösung und 50 ccm Alkohol) (C. SPENGLER[1]), Fluorescein in konz. alkohol. Lösung (KÜHNE), der Methylenblau in Substanz bis zum Ueberschuß zugesetzt ist, Nachfärbung in konz. alkohol. Methylenblaulösung (CZAPLEWSKI), konz. alkohol. Methylenblaulösung (WEICHSELBAUM) verdünnte, wässerige, mit Essigsäure angesäuerte Malachitgrünlösung (AMANN). Vorbehandlung mit Alkali (C. SPENGLERS Hüllenmethode[1]).

HERMANN färbt in einer Mischung von 3 Teilen 1-proz. Lösung von Ammoniumkarbonat und 1 Teil 3-proz. Lösung von Kristallviolett in 96-proz. Alkohol und läßt Entfärbung mit 10-proz. Salpetersäure und 96-proz. Alkohol folgen.

Nachdem schon Ziehl beobachtet hatte, daß die mit Karbolmethylgrün gefärbten Tuberkelbacillen nicht nur gegen Säure, sondern auch gegen Alkalibehandlung widerstandsfähig sind, hat Gasis in neuerer Zeit die Alkalifestigkeit der mit einem sauren Anilinfarbstoff gefärbten Bacillen zu ihrer Unterscheidung von nahestehenden Bakterien benutzt.

Färbung nach Gasis: 5 ccm einer 1-proz. Eosinlösung (1 g krist. Eosin, 5 ccm absol. Alkohol, 95 ccm dest. Wasser) werden mit einem linsengroßen Stück Quecksilberchlorid im Reagenzglas langsam unter Umschütteln gekocht bis zur Lösung des Quecksilberchlorids. Der Farbstoff erhält eine hellere Nuance und setzt sich in Schwebefällung. Färbung mit heißer Farblösung 1—2 Minuten. Abspülen mit Wasser, Behandeln mit Lösung von 0,5 g Natriumhydrat, 1,0 Kaliumjodid, 100 (50-proz.) Alkohol, bis weißgrüne Farbe auftritt. Abspülen in absol. Alkohol, dann Wasser. Kontrastfärbung mit Methylenblaulösung (1 g krist. Methylenblau, 10 ccm absol. Alkohol, $^1/_2$ ccm Salzsäure, 90 ccm dest. Wasser) auf 2—3 Sekunden. Gründl. Wasserspülen, trocknen, einbetten.

Gasis schreibt die Alkalifestigkeit der Tuberkelbacillen nicht der Wachshülle, sondern den proteinhaltigen Bestandteilen des Cytoplasmas, wahrscheinlich den Nukleinen, zu.

Die Gasissche Färbung ist von Telemann dahin abgeändert worden, daß statt mit Eosin mit Karbolfuchsin gefärbt und mit einem Alkali-Alkoholgemisch (1 Teil 30-proz. Kalilauge, 3 Teile 60-proz. Alkohol) entfärbt wird.

Die Silberimprägnation benutzt Yamamoto in folgender Weise zur Darstellung der Tuberkelbacillen (und Unterscheidung von Leprabacillen).

Man bringt eine Oese flüssigen Eiweißes in dünner Schicht auf das Deckglas und breitet dann Tuberkelbacillen aus Sputum oder Reinkultur darauf aus. Die so hergestellten Präparate werden an der Luft getrocknet und darauf in der Flamme vorsichtig fixiert. Darauf folgt 10 Minuten langes Erwärmen in 5-proz. Silbernitratlösung bei 55 bis 60°, alsdann werden die Präparate 5 Minuten lang in die Reduzierungslösung gebracht (Acid. pyrogall. 2,0, Acid. tannic. 1,0, Aq. destill. ad 100); den nunmehr entstandenen schwarzen Niederschlag entfernt man auf das sorgfältigste, indem man mit einem zusammengefalteten mit Wasser erweichten Stück Filtrierpapier mehrmals darüberfährt. Dann trocknet man und bettet ein.

Die Tuberkelbacillen sind nach Yamamoto tiefschwarz gefärbt, die Leprabacillen erscheinen durchsichtig und hell; letztere können nach Ziehl-Neelsen nachgefärbt werden. Angaben über das Verhalten anderer säure-alkoholfester Bakterien fehlen.

Durch die bisher besprochenen Methoden lassen sich die säurealkoholfesten Bakterien von anderen Mikroorganismen unterscheiden. Jedoch gelingt es auch mit einfacheren Mitteln den Tuberkelbacillen zu färben. Wässerige Lösungen von Fuchsin oder Gentianaviolett genügen hierzu (Lichthfim, de Giacomi), wie überhaupt alle basischen Anilinfarben in wässerigen oder verdünnten alkoholischen Lösungen (Baumgarten). Nur muß man sie lange Zeit oder heiß anwenden. So gefärbte Tuberkelbacillen sind auch gegen Entfärbungsmittel wider-

standsfähig, aber doch nicht in gleichem Maße wie in Anilinwasserpräparaten. Wenigstens sah EHRLICH[2] sie in konzentrierter Lösung von Natriumbisulfit binnen einer halben Stunde verblassen, während die Anilinwasserpräparate außerordentlich lange der Entfärbung widerstanden. Ebenso verlieren sie in kochendem Wasser augenblicklich den Farbstoff (STRAUS). Praktisch hat die Anwendung rein wässeriger Anilinfarben für den Nachweis der Tuberkelbacillen keine Bedeutung. Immerhin ist es von theoretischem Interesse, daß es nicht die Färbbarkeit in wässerigen Lösungen ist, die den übrigen Bakterien im Gegensatz zu den Tuberkelbacillen zukommt, sondern die leichte Entfärbbarkeit in Säure-Alkohol.

Eine weitere Farbenreaktion, die der Tuberkelbacillus mit vielen anderen Bakterien gemeinsam hat, ist die Färbbarkeit nach Gram. GRAM hat bereits beobachtet, daß nach Anwendung seines Verfahrens die Tuberkelbacillen oft in Form von hintereinander gelegenen Körnern, wie Ketten außerordentlich kleiner Kokken, in den Präparaten erscheinen. Für die Zwecke des Tuberkelbacillennachweises wurde die Grammethode in neuerer Zeit von H. MUCH modifiziert, wie folgt.

MUCHS Grammodifikation 2. 1) Färben unter Aufkochen oder 24—48 Stunden bei 37^0 in folgender Flüssigkeit: 10 ccm konz. alkohol. Lösung von Methylviolett B.N. in 100 ccm 2-proz. wässeriger Karbolsäurelösung (filtrieren!). 2) LUGOLsche Lösung: 1—5 Minuten. 3) 5-proz. Salpetersäure: 1 Min. 4) 3-proz. Salzsäure 10 Sek. 5) Differenzieren in Aceton-Alkohol (ana).

MUCHS Grammodifikation 3. 1) Färben wie oben unter 1. 2) Behandlung mit Jodkaliumwasserstoffsuperoxydlösung (Kaliumjodid 5,0, 2-proz. Wasserstoffsuperoxyd 100 ccm) bis 2 Minuten. 3) Alcohol absolutus.

Das MUCHsche Verfahren haben WEHRLI & KNOLL sowie L. WEISS in folgender Weise mit der Ziehlfärbung vereinigt.

Doppelfärbung nach WEHRLI & KNOLL. Mischung von gleichen Teilen Methylviolett (Much 2) und Karbolfuchsin. Filtrieren. 2—3 Minuten warm färben bis Dämpfe abgehen. Behandlung mit H_2O_2, H_2O (wie Much 3) 5 Minuten oder Lugol (wie Much 2) 10 Minuten. In 1-proz. HCl-Alkohol (70-proz.) differenzieren bis erste bläuliche Wolken sich den roten Fuchsinabgängen beimischen. Alcohol absol., Wechseln. Kontrolle unter dem Mikroskop. Xylol, Balsam.

Doppelfärbung nach WEISS. 1) Mischung von Karbolfuchsin (ZIEHL) $^3/_4$ Methylviolettlösung (MUCH) $^1/_4$, $1-2\times24$ Stunden bei Zimmertemperatur färben. 2) 5 Minuten Lugol. 3) 1 Minute 5-proz. Salpetersäure. 4) 10 Sekunden 3-proz. Salzsäure. 5) Aceton-Alkohol ana. 6) Abtrocknen, Fließpapier. 7) Nachfärben mit 1-proz. Safraninlösung 5—10 Sekunden oder Bismarckbraun 1 Minute. 8) Abspülen, trocknen, Cedernöl.

Kern und Hülle.

Wenn die Frage aufgeworfen wird, ob die Tuberkelbacillen einen Kern und eine membranöse Hülle besitzen, so stoßen wir bei der Beantwortung auf dieselbe Schwierigkeit, die sich bei so kleinen Lebewesen auch sonst ergibt. FEINBERG & NAKANISHI wollen die Frage nach einem Kern bejahen, ersterer auf Grund der Färbung nach

Romanowsky. Nakanishi suchte eine vitale Färbung in folgender Weise zu erreichen. Er brachte siedendheiße Methylenblaulösung auf einen Objektträger und wischte nach dem fast momentan eingetretenen Trocknen mit einem Läppchen ab, so daß das Glas einen himmelblauen Farbton erhielt. Darauf brachte er im Mörser unter Zusatz von Wasser oder Bouillon vorsichtig verriebene Tuberkelbacillen aus einer 6—10 Tage alten Kultur auf den Objektträger. Er sah bei Verwendung von Bouillonkulturen Stäbchen mit typisch zelligem Bau, in der Mitte einen runden oder sanduhrförmigen „Kern", der den Farbstoff aufgenommen hatte. Eine zweite Form wies Polfärbung ohne nachweisbaren Kern auf.

Eine Hülle wurde schon von Ehrlich[2] angenommen. Wegen des Widerstandes, den die Tuberkelbacillen der Entfärbung durch Säuren entgegensetzen, glaubte er, daß ihre Hülle das Eindringen von Säuren nicht gestatte, eine Ansicht, die er später aufgab. Ziehl machte nämlich darauf aufmerksam, daß mit Karbolfuchsin gefärbte Tuberkelbacillen bei der Behandlung mit Salpetersäure einen gelbbraunen Farbton annehmen durch Bildung einer triaciden Verbindung innerhalb der Bakterienzelle. Erst nach Auswaschen mit Wasser zeigen die Bacillen den ursprünglichen roten Farbton wieder.

Ehrlich deutete diese Erscheinung so, daß unter dem Einfluß des Wassers die dreisäurige Verbindung zerlegt und in das einsäurige Farbsalz zurückgeführt werde. Die freiwerdende Säure diffundiere dann nach außen durch die Bakterienhülle hindurch. Er stellte dann die Hypothese auf, daß die Hülle der Tuberkelbacillen unter dem Einfluß von Alkalien, Anilin und Phenol durchgängig werde, daß starke Mineralsäuren jedoch erst langsam eindringen. Daß sie trotzdem den Bakterien den Farbstoff nicht entziehen, führte er darauf zurück, daß die unter dem Einfluß der Säuren stehende Membran für komplexere Moleküle, wie die des Farbstoffes, vollkommen undurchgängig werde. Ehrlich fand die Hülle nicht bei allen Tuberkelbacillen gleich. Vielmehr vermutet er, daß sie bei jungen Bacillen leichter durchgängig ist, daß sie aber im Laufe ihrer Existenz sich allmählich mit den Stoffwechselprodukten des Bacillus inkrustiert, die ihre Durchgängigkeit mehr und mehr herabsetzen. Ueberhaupt ist sie durch wässerige Lösungen schwer benetzbar, so daß ein „Diffussionsverkehr" zwischen Inhalt und Umgebung nicht leicht erfolgt.

Für die Erklärung des färberischen Verhaltens ist die Annahme einer Membran nicht mehr erforderlich, nachdem die Säurefestigkeit auf bestimmte chemische Bestandteile des Bakterienleibs zurückgeführt werden konnte (S. 432 u. f.). Der Nachweis celluloseähnlicher Substanzen (S. 435) braucht ebenfalls nicht so gedeutet zu werden, daß sie einer Cellulosemembran entstammen, sie könnten auch eine Gerüstsubstanz darstellen, ganz abgesehen davon, daß die Kenntnisse über die chemische Natur der betreffenden im Tuberkelbacillus vorkommenden Stoffe noch lückenhafte sind. Durch Plasmolyse kann die Frage nicht entschieden werden, da die Tuberkelbacillen zu den nicht plasmolysierbaren Bakterien zählen. Wenn man an der Annahme einer „schützenden Hülle" festhalten will, so kann man sie sich vielmehr als ein dichteres, mit den eigenartigen Bestandteilen des Tuberkelbacillus durchsetztes Ektoplasma vorstellen.

Gasis unterscheidet mit seinem Färbungsverfahren eine äußere „Hülle“, die sich durch intensiv rote Färbung von dem hellroten Protoplasma abhebt und einen dickeren Eindruck als das Protoplasma macht. Die Bildung der „Hülle“ soll von der Mitte des Bakterienkörpers aus beginnen und allmählich den ganzen Zelleib umschließen.

Körnerbildungen, „Sporen“.

Im lebenden Zustande untersuchte Tuberkelbacillen fand R. Koch, wie erwähnt, häufig mit stark glänzenden Körperchen im Zelleib versehen. Bei der Färbung nahmen die Stäbchen den Farbstoff nicht gleichmäßig auf, sondern es zeigten sich ungefärbte Lücken, so daß der Bacillus nach der Färbung einem dunklen, durch helle eiförmige Räume unterbrochene Fädchen glich (Tafel I, Fig. 1). Koch hielt die glänzenden Körperchen des ungefärbten Bacillus mit den Lücken des gefärbten für identisch und sprach sie ursprünglich als Sporen an.

Auch P. Ehrlich[2] beobachtete, daß die Tuberkelbacillen nach der Färbung mit Anilinwasserfuchsin und darauf folgender Behandlung mit Salpetersäure nicht gleichmäßig mit Farbstoff imbibiert erscheinen. Er konnte feststellen, daß gewissen Abschnitten des Bakterienleibes der Farbstoff schwerer durch die Säure entzogen wird. An Sputumpräparaten kann man bei verlängerter Färbung und schneller Entfärbung oft sehen, daß an den Enden oder in der Mitte der leuchtend roten Stäbchen fast schwarzrot aussehende Körner liegen. Besonders schön lassen sie sich darstellen, wenn man nach Ehrlich die mit Anilinwasserfuchsin in der Wärme gefärbten Präparate mit einer gesättigten wässerigen Lösung von Natriumbisulfit behandelt. Sogar nach tagelanger Anwendung des Mittels sieht man die intensiv gefärbten Körner in der abgeblaßten Bakterienzelle liegen. Nocard & Roux, Metschnikoff, Klein u. a. haben gleichfalls derartige Körner, sowohl in (alten) Kulturen, wie in Sputumausstrichen beobachtet.

Durch Doppelfärbungen konnten Babes & Czaplewski Körner nachweisen, die sich färberisch anders verhalten wie der übrige Zellleib. Beide stellten sie als rote Granula im blaugefärbten Zelleib dar, ersterer durch Vorfärbung mit Anilinwasserfuchsin und intensiver Nachbehandlung mit Methylenblau, letzterer durch mehrstündige Färbung in heißem Karbolfuchsin, Entfärbung mit Natriumbisulfit und Nachfärbung mit Karbolmethylenblau.

In neuerer Zeit hat man den Körnern im Zellinhalt besondere Aufmerksamkeit zugewandt, seitdem Michaelidès und namentlich H. Much das Verhalten des Tuberkelbacillus bei der Gramfärbung genauer untersucht haben.

Much wurde durch seine Versuche zu der Auffassung geführt, daß es eine Form des Tuberkelbacillus gibt (die sog. granuläre Form), die sich nach der von ihm modifizierten Gramfärbung, nicht aber durch die Ziehlfärbung darstellen läßt. Ueber die Verwertung seiner Methoden für die Diagnose der Tuberkulose soll weiter unten die Rede sein. Hier sei nur erwähnt, daß Much auf diese Weise Formen nachgewiesen haben will, die aus einem einzigen nach Ziehl nicht mehr färbbaren Korn bestehen und aus denen auf künstlichen Nährböden wieder ziehlfärbbare Stäbchenformen hervorgehen.

Nach v. Behring sind diese grampositiven aber nicht ziehlfärbbaren Granula als Morphoden von der Art der Babes-Ernstschen Körperchen zu betrachten; die freien Körnchen gehen aus der Tuberkelbacillenzelle „auf bakteriolytischem Wege in ähnlicher Art hervor, wie die R. Pfeifferschen Granula und deren Zerfallsprodukte aus den Choleravibrionen".

Als Zerfallsprodukt werden die freien Granula auch von Geipel & E. Schulz gedeutet. Nach letzterem soll ihr Nachweis prognostische Schlüsse gestatten, da er sie bei günstigem Verlauf der Krankheit im Sputum auftreten sah, während die ziehlfärbbaren Formen verschwanden. Nach Wirths sind sie dagegen eine virulente Entwickelungsform, und zwar die resistenteste aller bisher gekannten Formen des Kochschen Tuberkelbacillus. Schottmüller sieht sie ebenfalls als vegetative, nicht als degenerative Formen an. Deycke trennt sie von den gewöhnlichen Körnerbildungen des Tuberkelbacillus; sie bestehen wahrscheinlich aus Eiweiß, enthalten keine freien Fettsäuren, sind aber gegen Antiformin widerständsfähig und daher vermutlich mit Neutralfett imprägniert. Aronson konnte den Tuberkelbacillen die Gramfärbbarkeit ebenso wie ihre Säurefestigkeit durch Trichloräthylen entziehen; er betrachtet die Granula als Fettsubstanzen, deren Natur noch nicht festgestellt ist (vgl. auch Bittrolf & Momose). Die freien Granula sollen nach Much und anderen Forschern oft in so großer Menge vorhanden sein, daß das Gesichtsfeld von ihnen übersäet erscheint. Im Eiter liegen sie zuweilen anscheinend in Protoplasmaresten. Sie sollen sich beim Aufbewahren der Präparate in kürzester Zeit entfärben, so daß ganz frisch untersucht werden muß.

Bei Anwendung der Gram II-Methode Muchs (Tafel I, Fig. 2) erscheinen die Tuberkelbacillen im Sputum wie in Gewebsausstrichen fast ausnahmslos in Körnerreihen aufgelöst. Die einzelnen Körner der Reihe sind entweder von rundlicher Form und unter sich gleich groß, oder es wechseln in demselben Bakterienleib kleine, rundliche Körner mit größeren länglichen ab. Die zwischen ihnen liegenden Lücken sind entweder völlig farblos oder sie sind andeutungsweise gefärbt, so daß man gerade noch erkennen kann, daß ein gemeinsamer Zellkörper mehrere hintereinander liegende Granula umschließt. In anderen Fällen färben sich von dem ganzen Stäbchen nur je ein Korn an jedem Pol, meist kann man aber auch dann noch den übrigen Teil des Zellleibes als Schatten erkennen. Wo die Tuberkelbacillen zu Haufen vereinigt liegen, pflegt die scheinbare Auflösung in Einzelkörner am deutlichsten ausgeprägt zu sein. Nur bei den kürzesten Stäbchen hat man den Eindruck, als ob der Farbstoff die ganze Zelle gleichmäßig imprägniert hätte. Ebenso erscheinen die Bacillen aus ganz jungen Kulturen in ihrer ganzen Ausdehnung gefärbt. Die Farbe der Körner ist bläulich schwarz.

Von Rosenblat, Hatano, Fontes, Knoll und Weiss wurde die Muchsche Methode mit der Ziehlfärbung kombiniert, indem man entweder die beiden Farbstoffe nacheinander einwirken ließ oder sie mischte.

Bei der Färbung nach Weiss (Tafel I, Fig. 3) tritt die Zahl der — hier violettschwarzen — Körner gegen die Grampräparate zurück, ihr Umfang ist jedoch größer. Oft findet sich nur ein Korn, das dann am Ende oder in der Mitte eines Stäbchens gelegen ist; andere Exemplare zeigen ein Korn an jedem Pol und vielleicht ein drittes in der Mitte,

wieder andere weisen mehr als 3 Granula auf. Der übrige Zellleib zeigt eine rote Farbe, aber in verschiedener Intensität. Neben leuchtend rot gefärbten Bacillen liegen solche weit blasseren Aussehens und Formen, die gegen das eine Ende hin schattenhaft auslaufen. Auch rotgefärbte Stäbchen ohne Granula und solche, bei denen die letzteren aus der Zelle auszutreten scheinen (Fontes, Knoll) sind vorhanden, oder Formen, bei denen Fuchsin- und Gramsubstanz beide gleichmäßig abgeblaßt sind. Bei den Bacillenhaufen liegen die Körner regellos zerstreut in der rot gefärbten Grundsubstanz, deren Zusammensetzung aus einzelnen Stäbchen nur hier und da am Rande der Haufen erkennbar ist.

Die Behandlung mit der Mischung beider Farben nach Weiss ist für das Studium ihres Verhaltens gegenüber den Zellbestandteilen besonders geeignet. Es ergibt sich, daß gewisse Teile des Bakterienleibes aus dem Gemisch nur den roten Farbstoff aufnehmen oder ihn bei der Entfärbung fester halten, als den violetten; vermutlich sind es dieselben Teile, die bei der Gramfärbung nach Much ganz oder fast ungefärbt bleiben. Andererseits gibt es Abschnitte, die den violetten Farbstoff aufspeichern und festhalten. Der größere Teil des Zellinhalts kann sich augenscheinlich sowohl mit Fuchsin wie nach Gram färben, zieht aber den roten Farbstoff vor, denn die Zahl der Körner ist nach der Weissschen Färbung kleiner als nach der Muchschen.

v. Betegh färbte die Körner nach Beizung der Präparate mit 15-proz. Salpetersäure durch Mischung von Löfflerblau und Karbolfuchsin zu gleichen Teilen und Entfärbung mit 60-proz. Alkohol. Der Zellleib erschien rot, die Körner blau bis blauschwarz. Später hat er eine Methode angegeben, bei der die Präparate mit Silbernitrat (10-proz.) und mit 50-proz. wässeriger Rodinallösung behandelt wurden. Auf diese Weise lassen sich schwarzblaue kantige Körner im ungefärbten oder mit Karbolfuchsin schwach in der Kälte nachgefärbten Zellleib darstellen. Schwarze Körner erhielt er auch, wenn er die mit Karbolfuchsin vorgefärbten Bacillen 2—3 Minuten mit Dahlialösung nachfärbte (2 g Dahlia in 20 g 95-proz. Alcoh. absol.), darauf Jod-Jodkaliumlösung einwirken ließ und in Aceton-Alkohol differenzierte. Nach Gasis gefärbte Tuberkelbacillen lassen gleichfalls eine besondere Struktur erkennen. Es zeigen sich in der Mitte des Bacillus in wechselnder Zahl, von ungleichmäßigen Zwischenräumen getrennt, kleine, kugelförmige, lichtbrechende Lücken, die bei Verwendung wäßriger Methylenblaulösung zur Kontrastfärbung den blauen Farbstoff stark aufnehmen. Diesen längeren Bacillenformen stehen kürzere gegenüber von plumper, ovaler Gestalt und homogenem Protoplasma.

Ueber die Deutung der mit den genannten Methoden darstellbaren Körperchen gehen die Ansichten auseinander. Während sie von den meisten analog den Körnerbildungen in anderen Bakterien als Zellbestandteile von besonderer chemischer Zusammensetzung, Reserve- oder Vorratsstoffe, angesprochen werden, bezeichnen von Betegh, Knoll[2], Gasis u. a. sie als Sporen oder sporoide Körperchen. Als solche betrachtet auch C. Spengler[1] die von ihm ursprünglich als Splitter bezeichneten „isolierten, aus dem Kettenverband herausgetretenen Körner." E. Levy hebt hervor, daß man an „klassische" Bacillensporen bei den Tuberkelbacillen nicht denken dürfe, da sie nicht hitzebeständig seien und vergleicht sie mit den „Sporen" der Aktinomyceten.

Knoll führt für die Sporennatur die Tatsache ins Feld, daß sich oft Formen bei der Doppelfärbung nachweisen lassen, die nur aus einem großen, intensiv blauschwarz gefärbten Kern bestanden, an dessen einem oder beiden Polen „intensiv rote dreieckige Protoplasmastückchen lagen, die breit am Kern begannen, um in einer mehr oder weniger abgerundeten Spitze zu endigen". Er faßt sie auf als Dauerformen, die ursprünglich in einem Bacillenleib gebildet wurden, aus diesem jedoch ausgetreten sind und im Begriff stehen, wieder zu einem Bacillus mit fuchsinophilem Leib auszuwachsen. Die Ursache des besonderen färberischen Verhaltens erblickt er in dem Uebergang der fettsäurenführenden Leibessubstanz in Neutralfette.

Zweifelsohne sind unsere Kenntnisse über diese Gebilde noch zu lückenhaft, um zu einer sicheren Entscheidung zu gelangen. Steht es doch noch nicht einmal fest, ob die von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Methoden dargestellten und als Sporen aufgefaßten Gebilde überhaupt identisch sind.

Die Versuche von Berger, Knoll, Bittrolf und Momose, durch Abzeichnung und Vergleichung der Bacillen desselben Gesichtsfeldes nach Anwendung der verschiedenen Färbemethoden das Verhalten der einzelnen Teile der Bakterienzelle gegenüber den Farbstoffen zu ergründen, sind als ein geeigneter Weg zur Erweiterung unserer Kenntnisse zu bezeichnen.

Färbt man nach Weiss Tuberkelbacillen aus Kulturen verschiedenen Alters, so findet man in älteren Kulturen auf Glyzerinbouillon oder Glyzerinagar längere fädige Formen, die rot gefärbt sind und denen die „gramfeste" Substanz in Form von rundlichen Körnern oder länglichen Massen aufgelagert erscheint. Oft gewinnt man den Eindruck, als wenn die gramfeste Substanz aus dem Zellleib hervorgequollen sei, etwa wie ein Tropfen Harz aus der Baumrinde. Oder sie umgibt den Bakterienfaden wie eine Scheide, so daß man bei gewissen Einstellungen der Mikrometerschraube den roten Faden durch die gramgefärbten Massen hindurch verfolgen kann. Derartige Bilder machen den Eindruck von Alters- oder Degenerationserscheinungen mehr als von Dauerformen.

Anders liegt es bei den von Weiss und Knoll beschriebenen kleinen grampositiven Körnern mit anhaftender „Ziehl"substanz. Diese sind als wachstumfähig anzusehen, brauchen aber darum noch keine auskeimenden Sporen zu sein. Vermutlich sind es die jüngsten Formen, bei denen nach der Doppelfärbung außer der Gramsubstanz nur Spuren von Ziehlsubstanz zu erkennen sind. Sie können bei oberflächlicher Betrachtung sogar den Eindruck machen, als ob sie nur aus einem grampositiven Korn (granuläre Formen Muchs) beständen, und erst bei Benutzung von Apochromaten und starken Okularen, sowie bei geeigneter Beleuchtung (Auerlicht) sieht man rote Farbtöne auftauchen.

Meiner Ansicht nach sind die Granula nicht als Sporen oder dgl. anzusehen, sondern die Tuberkelbacillenzelle enthält Substanzen verschiedener chemischer Zusammensetzung, die sich gegenüber den verschiedenen Farbstoffen nicht gleich verhalten und die, zunächst mit einander innig gemischt, sich beim weiteren Wachstum der Zelle voneinander trennen. Die Eiweißnatur der grampositiven Granula ist jedoch mehr als zweifelhaft; vielmehr spricht manches dafür, daß sie zu den fettähnlichen (lipoiden) Bestandteilen des Bacillenleibes gehören.

Fadenbildungen und Verzweigungen.

Außer den Lücken und Körnern hat noch eine zweite Eigentümlichkeit der Tuberkelbacillen die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt: d. i. die Bildung von längeren Fäden und seitlichen Knospen oder gar Verzweigungen. Nocard & Roux beobachteten in alten Kulturen seitliche Auswüchse mit Anschwellungen am Ende; genauer beschrieben sind von Metschnikoff an den Enden kolbig angeschwollene, verzweigte Fäden ebenfalls aus Kulturen auf Glyzerinagar bei 43,6°. Zweifellos hat es sich bei diesen Kulturen um Stämme von Hühnertuberkulose gehandelt, bei denen Maffucci solche Formen gleichfalls fand. Auch Klein hat sie beschrieben. Später hat dann Fischel die gleichen Erscheinungen bei Säugetiertuberkelbacillen gesehen und daraus verwandtschaftliche Beziehungen zu den Aktinomyceten abgeleitet. Entsprechende Beobachtungen werden noch von Babes, Dixon, Coppen-Jones, Hayo Bruns, Semmer, Craig (Sputum) Dorset mitgeteilt. Meist werden diese Feststellungen als Beweis dafür betrachtet, daß der Tuberkuloseerreger neben der Stäbchenform noch in einer anderen „saprophytischen" Wuchsform auftreten kann, die er seiner Verwandschaft zu höheren Pilzen verdankt. Lehmann & Neumann stellten ihn daher in eine besondere als Mykobacterium bezeichnete Gattung von Mikroorganismen.

Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die Formen mit einzelnen Ausnahmen (Wolbach & Ernst) nur in alten Kulturen beobachtet sind, die monatelang bei Bruttemperatur gestanden haben.

A. Meyer weist darauf hin, daß auch andere Bakterien gelegentlich Verzweigungen in ähnlicher rudimentärer Weise bilden, und daß es sich hier um eine Fähigkeit handelt, die sie von ihrem Vorfahren — Pilzen mit verzweigten Hyphen — ererbt haben. Darum seien die Tuberkelbacillen noch nicht als etwas anderes aufzufassen, als eine normale Species der Gattung Bacterium (desgl. Babes). A. Fischer will die Verzweigungen lediglich als Involutionsformen angesehen wissen. Für ihre Beurteilung ist der Nachweis von Maassen von Bedeutung, daß der Zusatz von Salzen (namentlich Lithiumsalzen) zu dem Nährmedium die Entstehung von Verzweigungen bei verschiedenen Bakterien hervorzurufen vermag. Péju & Rajat wollen denn auch beobachtet haben, daß in 4 Proz. Kaliumjodid enthaltender Bouillon lange verdickte Fäden mit Seitenzweigen und Ausbauchungen, ähnlich den Aktinomyceten, auftreten.

Lubinski sah zwar auch in jüngeren Glyzerinagar- und Bouillonkulturen Fadenbildungen, aber ohne irgendwelche Verzweigungen. Ich selbst konnte sie nur einmal in einer $3^1/_2$ Monate alten Bouillonkultur von Bacillen des Typus humanus finden, in Form von spärlich vorhandenen längeren säurefesten Fäden mit mehr oder weniger langen Seitenzweigen.

Keulenbildungen.

Neben den Verzweigungen haben kolbige Anschwellungen, die bei den Tuberkelbacillen gelegentlich auftreten, der Auffassung Vorschub geleistet, daß es sich um nahe Verwandte der Strahlenpilze handelt. Diese Keulenformen treten in Kulturen auf künstlichen Nährböden zutage und nehmen in diesem Falle den Farbstoff bei der Ziehlschen Färbung besonders stark auf. Das Vorkommen kolbiger

Auftreibungen, durch die der Bacillenfaden sich hindurch verfolgen läßt, in alten Bouillonkulturen ist oben erwähnt.

Coppen Jones sah strahlenpilzähnliche Keulenformen in Sputis mit elastischen Fasern und in nekrotischen Massen aus Kavernen neben Tuberkelbacillen, aber völlig unabhängig von ihnen auftreten. Sie entstehen nach ihm aus Ablagerungen auf den elastischen Fasern und anderen „organischen Ueberbleibseln". Die Beobachtung von Coppen Jones darf daher nicht als Beweis für das Vorkommen aktinomycesähnlicher, kolbiger Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Sputum betrachtet werden.

Anderen Ursprungs sind augenscheinlich Keulen- und Kolbenformen, die zuerst von Babes & Levaditi, sowie von Friedrich experimentell erzeugt worden sind. Erstere konnten sie nach Injektion von menschlichen Tuberkelbacillen unter die Dura von Kaninchen nachweisen, letzterer sah sie bei dem gleichen Tier nach Injektion in das linke Herz auf Schnitten durch die inneren Organe (Niere, Lunge, Iris des Auges). Sie sind am besten 15—30 Tage nach der Injektion zu finden, später verschwinden sie. Friedrich konnte sie mit der Ziehlschen Färbung nicht darstellen, erhielt aber nach Vorfärbung mit Viktoriablau und Differenzierung mit salzsaurem Alkohol durch Eosin Bacillen von blauer Farbe „inmitten eines schönen Kranzes strahlig angeordneter und so gestalteter Keulen oder Kolben (rotgefärbt), wie wir sie als für Aktinomyces charakteristisch anzusehen pflegen." Schulze & Lubarsch haben sie auch nach direkter Einimpfung der Tuberkelbacillen in die Organe des Kaninchens erhalten.

Die abweichende Farbreaktion unterscheidet diese Bildungen ohne weiters von denen der Kulturen. Hervorzuheben ist, daß sie bisher nur bei Kaninchen nach Injektion eines für diese Tiere wenig virulenten Bacillentypus beobachtet sind.

Nach der Auffassung von Lubarsch, handelt es sich um „Hemmungsmißbildungen". Vermutlich entstehen sie durch Hemmnisse, die sich der Wucherung der Tuberkelbacillen im Innern der Organe relativ unempfänglicher Tiere entgegenstellen. Bemerkenswert ist, daß sie nur bei Hineinbringen größerer Mengen der Bakterien entstehen und daß es die am Rande solcher Bakterienbröckel gelegenen Bacillen sind, die sich in der beschriebenen Weise verändern, während in der Mitte gewöhnliche Stäbchenformen liegen. Daß diese pathologischen Bildungen von dem Absterben der betreffenden Keime gefolgt sind, scheint daraus hervorzugehen, daß sie die spezifische Färbbarkeit einbüßen und allmählich wieder verschwinden. Man findet sie nicht mehr, wenn man die geimpften Tiere länger am Leben läßt. Lubarsch sah die gleichen Formen sich bilden, wenn er tuberkelbacillenähnliche, säure-alkoholfeste Stäbchen (Moeller, Rabinowitsch) in gleicher Weise in den Kaninchenkörper einbrachte, also Bakterien, die pathogener Eigenschaften entbehren. Später fanden Abbott & Gildersleeve sie nach intravenöser Injektion der Säurefesten in den Nieren von Kaninchen (vgl. auch Hölscher). Alles spricht also dafür, daß es sich nicht um besonders aggressive Formen handelt, sondern um pathologische Bildungen, Involutionsformen, die zurückzuführen sind auf eine eigentümliche Wechselwirkung zwischen den injizierten Bakterien und den Abwehrkräften eines wenig oder gar nicht empfindlichen Tierkörpers.

Daß diese eigentümliche Quellung der Bakterienzellen auftritt — an eine solche werden wir entsprechend der BOSTRÖMschen Auffassung der Aktinomyceskolben denken — dafür wird die eigenartige Beschaffenheit des Cytoplasmas dieser Bakteriengruppe verantwortlich zu machen sein. Daß diese Erscheinung genügt, um die systematische Einreihung der Tuberkelbacillen unter die Strahlenpilze zu rechtfertigen, möchte ich bezweifeln, um so mehr, als in neuester Zeit EASTWOOD[2] beobachtet hat, daß sie auch nach intravenöser Injektion abgetöteter Tuberkelbacillen des Typus bovinus in der Kaninchenlunge zu finden sind.

Literatur.

ABBOTT & GILDERSLEEVE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 547, 1902.
AMANN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 513, 1895.
ARENS, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 9, 1892.
ARONSON, Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 35.
BABES (& CORNIL), Les bactéries, 3me éd., T. 2, 382, Paris 1890.
BABES & LEVADITI, Arch. de méd. exp., 1897, p. 33.
BAUMGARTEN, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bd. 1, 1884.
v. BEHRING, Tuberculosis, Bd. 6, 429, 1907.
BERGER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, 174, 1910.
v. BETEGH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 654, 1908; ebenda, Bd. 49, 461, 1909; ebenda, Bd. 52, 550, 1909.
BITTROLF & MOMOSE, Deutsche med. Wochenschr., 1912, S. 16.
BRIEGER, Deutsche med. Wochenschr., 1885, S. 810.
BRUNS, HAYO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 817, 1895.
COPPEN JONES, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, S. 1, 70, 1895.
CRAIG, Journ. of exp. med., Vol. 3, 363, 1898.
CZAPLEWSKI, Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen. Jena, Fischer, 1891.
DEYCKE, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 633.
DIXON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 492, 1894.
DORSET, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, 305, 1902.
[1] EASTWOOD, Second Interim Report, Royal Commiss. on Tuberc., Appendix, Vol 4, 255, 1907.
[2] — Final report, Royal Comm. on Tub., Appendix, Vol. 5, 1911.
[1] EHRLICH, P., Deutsche med. Wochenschr., 1882, Nr. 19.
[2] — Charité-Annalen, Jahrg. 11, 1886, S. 123.
FEINBERG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 417, 1900.
FISCHEL, Unters. üb. Morph. u. Biol. der Tuberkuloseerreger. Wien u. Leipzig, Braumüller, 1893.
FISCHER, A., Vorlesungen über Bakterien. Jena, Fischer, 1897.
FONTES, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 317, 1909.
FRAENKEL, B., Berl. klin. Wochenschr., 1884, S. 194 u. 214.
FRIEDRICH, Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 653.
GABBET, Lancet, 1887, S. 757.
GASIS, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 111, 1909.
GEIPEL, Brauers Beitr., Bd. 17, H. 1; Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 1154.
DE GIACOMI, Fortschr. d. Med., 1883, Nr. 5.
GRAM, Fortschr. d. Med., 1884, S. 185.
GÜNTHER, C., Einführung in das Studium der Bakteriologie, Leipzig 1891, S. 180.
HATANO, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 37.
HERMANN, Ann. l'inst. Pasteur, 1889, Nr. 3; ebenda, 1908, p. 92.
HÖLSCHER, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 4, H. 1, 1902.
KAUFMANN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 143, 1892.
KLEIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 905, 1892.
[1] KNOLL, Beitr. z. Klinik d. Tub., Bd. 15, 211, 1910; ebenda, Bd. 17, 65; Schweizer ärztl. Mitteil., 1910; Kongreß f. inn. Med., Wiesbaden 1910.
[2] — Korresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte, 1911, Nr. 2.
KOCH, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884.
[1] KÜHNE, Mikroskop. Nachweis der Bakterien. Leipzig 1888.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 689, 1890.

Lehmann-Neumann, Lehrbuch und Atlas der Bakteriologie.
Levy, E., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 55, 164, **1904**.
Lichthein, Fortschr. d. Med., 1883, S. 4.
Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 187, **1899**.
Lubinoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, 541, **1888**.
Lubinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 125, **1895**.
Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, 385, **1904**.
Maffucci, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 445, **1892**.
Metschnikoff, Virch. Archiv, Bd. 113, 63, 1888.
Meyer, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 49, **1901**.
Michaelidès, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 8, 79, **1907**.
Much, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 8, 85.
Müller, Ad., Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 791, **1901**.
Nakanishi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 97, **1901**.
Nastinkoff & Pewsner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 816, **1893**.
Neelsen, Centralbl. f. med. Wissensch., **1883**, S. 600.
Nocard & Roux, Ann. de l'inst. Pasteur, **1887**, p. 19.
Ogawa, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 36, 606, **1905**.
Orth, Berl. klin. Wochenschr., **1883**, S. 421.
Péju & Réjat, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 63, 427 u. 681, **1907**.
Peters, Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen. Leipzig **1886**.
Prior, Berl. klin. Wochenschr., **1883**, S. 498.
Rindfleisch, Berl. klin. Wochenschr., **1883**, S. 183.
Rondelli & Buscaroni, Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 70, **1897**.
Rosenblat, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.
Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 2564.
Schulz, E., Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1569.
Schulze, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 153, **1899**.
Semmer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 68, **1895**.
[1] Spengler, C., Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 337.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 541, **1905**.
Straus, La tuberculose et son bacille Paris, **1895**.
Tarchetti, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 410, **1904**.
Telemann, Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
Wehrli & Knoll, Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 14, 135, **1909**.
Weichselbaum, Wien. med. Wochenschr., **1883**, S. 63.
Weiss, L., Berl. klin. Wochenschr., **1909**, S. 1797; Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 443.
Wirths, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 1687.
Wolbach & Ernst, Studies Rockefeller Inst., Vol. 2, **1904**; Vol. 3, **1905**.
Yamamoto, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 570, **1908**.
Ziehl, Deutsche med. Wochenschr., **1882**, S. 451; **1883**, S. 247.

III. Nachweis der Tuberkelbacillen.

Die Tuberkelbacillen verhalten sich bei der Färbung nicht alle gleich. Schon Ehrlich (l. c.) erklärte es für wahrscheinlich, daß die Bacillen in ihren ersten Jugendformen durch Säuren leichter entfärbt werden und daß daher ein Teil von ihnen der Beobachtung entgeht. Klein konnte in jungen Kulturen auf Pferdeserum solche „säureschwachen" Formen in großer Zahl nachweisen, bei weiterem Fortschreiten des Wachstums waren sie jedoch nicht mehr zu finden. Die gleiche Beobachtung machte Marmorek bei jungen Glyzerinbouillonkulturen (vgl. auch Treuholtz). Die jungen Bacillen sind nach Köhler auch weniger alkalifest als ältere. Andererseits bewahren die Tuberkelbacillen die einmal erworbene Säurefestigkeit auch außerordentlich lange. Sabrazès fand in 3 Jahre lang in einer Flasche aufbewahrtem, verfaultem Sputum leicht erkennbare Tuberkelbacillen, ebenso in Sputum, das mehrere Monate an Taschentüchern angetrocknet gewesen war sowie in Sputum, das mit Urin, künstlichem Magensaft, Alkohol, Essig, Sublimat, Phenol, Borsäure, Kupfersulfat, Gerbsäure, und Gallussäure vermischt gestanden hatte. Ohne Einwirkung auf

die Färbbarkeit war 48 Stunden lange Einwirkung von destilliertem Wasser, kochendem Wasser, Anilinwasser, Wasserstoffsuperoxyd, Lugolscher Lösung, Glyzerin, Alkohol, Aether, Chloroform, Benzin. Dagegen hoben Einwirkung von Salpetersäure, 1-proz. Osmiumsäure, Kaliumpermanganat, konz. Salzsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Zinnchlorür, Wismutnitrat, Ammoniumsulfid die Färbbarkeit auf. Geschädigt wurde sie durch Chromsäure, Formol, 25-proz. Schwefelsäure, auch in Organstücken, ebenso durch Lysol und Kreolin.

Mikroskopischer Nachweis in Ausscheidungen und Geweben.

Nachweis im Auswurf.

Um Tuberkelbacillen im Auswurf mikroskopisch nachzuweisen, verfährt man folgendermaßen:

Der ohne Zusatz von Wasser aufgefangene Auswurf wird in eine Petrischale ausgegossen, so daß er den Boden der Schale in nicht zu dicker Schicht bedeckt. Die Petrischale wird auf eine schwarze Unterlage gestellt (Glasplatte, Papier, schwarz gestrichener Laboratoriumstisch); mit einer Platinnadel werden rein eitrige Teile oder, wenn sie vorhanden sind, grauweißliche, aus Kaverneninhalt stammende Linsen oder Bröckel herausgefischt und auf dem mit der Cornetschen Pinzette gefaßten Deckglas oder Objektträger verrieben. Bei Auswurf, in dem der Nachweis Schwierigkeiten macht, nimmt man aus verschiedenen Teilen der Sputumballen geignet erscheinende Partikelchen, bringt sie auf einen Objektträger, mischt sie hier zunächst gründlich mit dem Draht durcheinander und streicht die Masse dann zu dünner Schicht aus, unter Umständen unter Auflegen und Abziehen eines zweiten Objektträgers. Nachdem das Präparat lufttrocken geworden ist, wird es in der Flamme fixiert und gefärbt (Färbung in Karbolfuchsin [S. 397) 2 Minuten unter Erhitzen, bis Dämpfe aufsteigen, Entfärbung in 3-proz. Salzsäurealkohol, Nachfärben mit wäßriger Methylenblaulösung).

Bei sorgflätiger Durchmusterung der Präparate wird man in den meisten Fällen schon auf diese Weise zum Ziele kommen. Finden sich keine Tuberkelbacillen, so kann man eines der zu diesem Zwecke angegebenen Anreicherungsverfahren heranziehen.

Unter diesen nimmt das Jochmannsche insofern eine besondere Stellung ein, als er versuchte, eine Vermehrung der Tuberkelbacillen durch Hinzufügen von Heydenglyzerinbouillon (Hesse) zum Sputum und Bebrütung bei 37° zu erreichen. Bewährt hat sich diese Methode nicht.

Am aussichtsvollsten erscheinen solche Verfahren, bei denen das Sputum auf die eine oder andere Weise seiner zähen Beschaffenheit beraubt und in eine Flüssigkeit verwandelt wird, aus der sich durch Sedimentieren oder durch Ausschleudern mit der Zentrifuge ein bacillenreicher Bodensatz gewinnen läßt. Die älteste und bis vor einiger Zeit wohl am meisten geübte Sedimentierungsmethode stammt von Biedert und wurde modifiziert von Mühlhäuser & Czaplewski.

Hierbei wird das Sputum mit der 2—4-fachen Menge 0,2-proz. Natriumhydratlösung versetzt, in einem mit Gummistopfen verschlossenen Gefäß eine Minute kräftig geschüttelt, oder mit Glasstab verrührt. Ist die Flüssigkeit noch nicht homogenisiert, wird mehr Natronlauge hinzugefügt. Darauf wird die Flüssigkeit unter Umrühren in einer Prozellan-

schale zum Sieden erhitzt. Dann läßt man in einem Spitzglase absetzen, nachdem eventuell durch 5-proz. Essigsäure mit Phenophthaléin als Indikator vorsichtig neutralisiert war, oder man schleudert mit der Zentrifuge aus nach Zusatz der doppelten Menge 90-proz. Alkohols. Der Bodensatz wird zu Präparaten verarbeitet.

Statt Kalilauge empfiehlt Nebel Kalkwasser, Petersen setzt zu dem mit Kalkwasser vorbehandelten und umgerührten Auswurf Kalilauge. Stroschein schüttelt mit Borax-Borsäurelösung, Ketel mit Acid. carbol. liquefactum, Abe mit einer Lösung von 2 g Sublimat und 10 g Kochsalz in 1000 Wasser. Zahn versetzt 5—15 ccm Sputum mit 50 ccm Leitungswasser und 5 ccm Normalnatron- oder Kalilauge, läßt unter Schütteln 2—3 Minuten bis zur Homogenisierung kochen, kühlt unter dem Wasserstrahl ab, setzt 1—2 ccm Normalcalciumchlorid (=5,5 Proz. Calc. chlor. sicc.) zu, schüttelt (ev. unter Zusatz von Glasperlen) und schleudert aus (oder sammelt nach 2—4 ccm Calciumchloridzusatz auf dem Filter). Das gesamte Zentrifugat wird auf Objektträgern zu Präparaten verarbeitet.

Verdauungsfermente wurden ebenfalls zur Homogenisierung von Sputum benutzt; so z. B. Pankreatin von Spengler, die Fermente des Sputums selbst von Philipp (Stehenlassen des Auswurfs bei 37 °C während 24 Stunden).

Sorgo & Sachs-Müke verwandelten den Auswurf durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd in Schaum, der einen Teil der Tuberkelbacillen an die Oberfläche mitreißt, während der andere im Sediment bleibt. Es folgt nach Sorgo eine weitere Behandlung mit Alkohol, Zentrifugieren und Behandlung der obenstehenden Flüssigkeit mit Kalkwasser, darauf abermaliges Ausschleudern.

Wärme ziehen Dahmen & Hempel zur Homogenisierung heran, ersterer durch Einstellen des Auswurfes in kochendes Wasser oder Dampf, letzterer durch Einwirkung von 65—75°. Bei dieser Temperatur wird das Mucin des Sputums gespalten (H. Kossel).

Eine kombinierte Methode stellt die sogenannte Doppelmethode von Ellermann & Erlandsen dar, bei der Autodigestion und Alkali zur Wirkung gelangen.

Ein Volum Auswurf (1—15 ccm) wird in einem Meßglas mit $^1/_2$ Volum 0,6-proz. Na_2CO_3-Lösung vermischt. Die Mischung bleibt 24 Stunden bei 37° stehen. Dann wird der größte Teil der obenstehenden Flüssigkeit abgegossen und der Bodensatz in einem graduierten Zentrifugenglas ausgeschleudert. Nach Abgießen der Flüssigkeit werden zu 1 Volum Bodensatz 4 Volum 0,25-proz. Natriumhydratlösung zugesetzt und nach sorgfältigem Umrühren aufgekocht, endlich abermals zentrifugiert.

Kohlenwasserstoffe haben Lange & Nitsche benutzt, um die Tuberkelbacillen aus dem mit Alkali homogenisierten Auswurf herauszureißen.

Sie bringen 5 ccm Sputum und 5 ccm Normalkalilauge in einen Schüttelzylinder und lassen das Gemisch nach häufigerem Umschütteln 3 Stunden lang im Brutschrank stehen, bis es homogen geworden ist. Darauf werden 50 ccm Wasser zugesetzt, abermals geschüttelt und 2 ccm Ligroin zugegeben, das durch kräftiges Schütteln in Emulsion ge-

bracht wird. Hierauf wird das Gemisch auf 60—65° im Wasserbad erwärmt bis zur scharfen Trennung des Kohlenwasserstoffes. Zur Untersuchung wird die Grenzschicht unterhalb des Ligroins benutzt.

HAMMERL homogenisiert, indem er das Sputum mit der 5-fachen Menge Ammoniak, das 1 Proz. Kalilauge enthält, versetzt, dann fügt er auf 15 ccm der Mischung 5 ccm Aceton hinzu, schleudert aus und untersucht den Bodensatz.

Am besten erreicht man die Verflüssigung des Sputums durch Antiformin nach dem von UHLENHUTH & XYLANDER ausgearbeiteten Verfahren. DE LANNOISE & GIRARD sowie BOFINFER hatten beobachtet, daß in Eau de Javelle eine völlige Homogenisierung des Auswurfs eintritt und diese Erscheinung zum Nachweis der Tuberkelbacillen verwertet. Wegen der wechselnden Zusammensetzung steht das Eau de Javelle jedoch an Wirkung dem Antiformin nach. Letzteres wird erhalten durch Umsetzen von Chorkalk mit Soda, Trennen der gebildeten Natriumhypochloritlösung von dem ausgefällten Kalk und Zusetzen von Natriumhydrat*).

Das Antiformin hat die Eigenschaft, nicht nur das Sputum zu verflüssigen, sondern auch die in ihm enthaltenen Bakterien mit Ausnahme der Tuberkelbacillen aufzulösen. Von HÜNE, THILENIUS, K. MAYER, KAWAI u. a. wurden gute Ergebnisse bei der Anwendung des Antiformins und nachfolgenden Ausschleudern mit der Zentrifuge erzielt.

Einer abgemessenen Menge Sputum wird etwa die gleiche Menge Wasser und soviel Antiformin zugefügt, daß eine 10—15-proz. Antiforminlösung entsteht. Die Mischung wird bis zur völligen Homogenisierung mit der Hand kräftig geschüttelt und dann sedimentiert oder zentrifugiert.

BERNHARDT & HASERODT sowie KAWAI verbanden die Ligroinmethode mit der Antiforminbehandlung. LÖFFLER hat das ursprüngliche Antiforminverfahren dadurch verbessert, daß er nach der Homogenisierung mit Chloroform schüttelt und dann ausschleudert. Er erhält so in der Kuppe des Zentrifugenröhrchens eine Schicht Chloroform, darüber eine Scheibe von ausgeschleuderten Massen, die sich in toto herausnehmen läßt und die Tuberkelbacillen enthält.

Eine gewisse Menge Sputum wird abgemessen in einen Kolben aus Jenaer Glas gebracht, mit der gleichen Menge 50-proz. Antiformins versetzt und über der Flamme aufgekocht. Zu 10 ccm der Lösung werden hinzugesetzt 1,5 ccm einer Mischung von 10 Volumteilen Chloroform und 90 Volumteilen Alkohol. Nach tüchtigem Durchschütteln, am besten in einer mit Patentverschluß versehenen Flasche, wird die Flüssigkeit in Zentrifugenröhrchen gebracht und 15 Minuten zentrifugiert. Es hat sich dann eine Scheibe des auszentrifugierten Materials gebildet in der Spitze des Zentrifugengläschens, oberhalb des die Spitze ausfüllenden Chloroforms. Die Flüssigkeit wird abgegossen, die Scheibe in toto herausgenommen und auf einen Objektträger gebracht. Nach Ansaugen des ihr anhaftenden Flüssigkeitsrestes mit Filtrierpapier wird die Scheibe unter Zusatz eines Tropfens Hühnereiweiß, dem zur Konservierung 0,55 Proz. Karbol zugesetzt ist, mit einem zweiten Objektträger verrieben und

*) Das fertige Präparat wird von der chemischen Fabrik HANS KNORR in Charlottenburg hergestellt und von der Firma OSCAR KÜHN, Berlin, Dircksenstraße, in den Handel gebracht.

durch Abziehen dieses Objektträgers fein ausgestrichen. Lufttrocknen, Fixieren in der Flamme, Färbung mit Karbolfuchsin unter Erhitzen bis zur Blasenbildung, 3-proz. Salzsäurealkohol, Abspülen mit Wasser und Nachfärben mit 0,1-proz. wäßriger Malachitgrünlösung (chem. rein, Chlorzinkdoppelsalz Höchst).

Was den Wert der verschiedenen Anreicherungsverfahren betrifft, so wird die Doppelmethode nach Ellermann-Erlandsen von Jörgensen und auch Herzfeld ganz besonders gerühmt. Ein Nachteil ist die lange Dauer des Verfahrens und die Benutzung der Brutwärme von 37°. Die Methode Löfflers ist in 15—20 Minuten auszuführen. Gegen sie ist das Bedenken zu erheben, daß die Anwendung einer so konzentrierten Antiforminlösung in der Siedehitze die Färbbarkeit der Tuberkelbacillen schädigt. Es gelingt aber auch mit schwächeren, z. B. 8-proz. Lösungen, einen ausreichenden Erfolg zu erzielen. Ein Nachteil sämtlicher Antiforminverfahren ist, daß das erhaltene Sediment schlecht auf dem Objektträger haftet und daß daher besondere Fixierungsmittel, wie z. B. Eiweißlösungen, angewendet werden müssen.

Für alle angeführten Methoden ist sauberes Arbeiten unumgänglich notwendig. Die Eigenschaft der Tuberkelbacillen, ihre Färbbarkeit nach Einwirkungen der verschiedensten Art zu behalten, macht die gründliche Reinigung aller benutzten Gläser (Spitzgläser, Zentrifugengläser), am besten mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumchromat, zur Pflicht. Ferner ist zu bedenken, daß nach den Untersuchungen von Brem, Beitzke, Schern und Dold in destilliertem Wasser und im Ansatz, der sich in Wasserleitungshähnen bildet, säurefeste Stäbchen vorkommen, die mit Tuberkelbacillen verwechselt werden können. Sie bilden eine Fehlerquelle, wenn bei den Anreicherungsverfahren wäßrige Lösungen dem Auswurf zugesetzt oder zum Auswaschen des Sedimentes benutzt werden. Die Verfeinerung des mikroskopischen Nachweises durch derartige Methoden ist daher nicht ohne Gefahr für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Eine wiederholte sorgfältige Untersuchung des Auswurfs verdächtiger Kranker in direkten Ausstrichpräparaten kann trotz aller Fortschritte in der Anreicherungstechnik nicht warm genug empfohlen werden.

Die Untersuchung von Exsudaten, Eiter und dgl. geschieht in ähnlicher Weise wie die des Sputum unter Benutzung der Zentrifuge und nötigenfalls Heranziehung der Antiforminbehandlung, die Seemann auch für die Untersuchung von Blut auf Tuberkelbacillen empfiehlt und die auch für Organe anwendbar ist.

Untersuchung von Blut auf Tuberkelbacillen. Nach Rosenberger. 5 ccm Blut aus der Armvene werden sofort mit der gleichen Menge 2-proz. Lösung von Natriumcitrat in physiologischer Kochsalzlösung gemischt; die Mischung bleibt nach Umschütteln 24 Stunden im Eisschrank. Von dem gebildeten Sediment wird mit der Pipette etwas entnommen und dick auf einem Objektträger ausgestrichen. Das Präparat wird bei mäßiger Hitze auf einer Kupferplatte angetrocknet und darauf zum Auflösen der roten Blutkörperchen in destilliertes Wasser gestellt. Abermals trocknen, fixieren in der Flamme, Färbung.

Nach Stäubli-Schnitter. 10—15 ccm des der Armvene entnommenen Blutes läßt man in die doppelte Menge 3-proz. Essigsäure oder 2—3-proz. Zitronensäurelösung einfließen. Nach $^1/_2$ Stunde zentrifugieren, abgießen, Aufnehmen des Sedimentes mit einigen Kubikzentimetern Wasser, schütteln zur gleichmäßigen Verteilung des Bodensatzes, Hinzufügen der doppelten bis fünffachen Menge 15-proz. Antiforminlösung, Zentrifugieren, Aufnehmen und Auswaschen des Bodensatzes mit frischem Wasser, zentrifugieren, Untersuchung des Bodensatzes.

Für den Nachweis von Tuberkelbacillen im Blut gilt es ganz besonders, die oben erwähnte Fehlerquelle zu vermeiden. Die Häufigkeit des Befundes von Tuberkelbacillen im Blut nicht nur bei Phthisikern, sondern auch bei anscheinend gesunden Menschen (Suzuki & Takaki) muß den Verdacht erwecken, daß hier Fehlerquellen durch die Anwesenheit von säurefesten Stäbchen im Wasser untergelaufen sind (Brem). Ueber Blutuntersuchungen bei Tuberkulose vgl. auch Jessen & Rabinowitsch, Schnitter, Lippmann, Liebermeister.

In den Faeces lassen sich Tuberkelbacillen oft schon in schleimigen und eitrigen Beimengungen leicht auffinden; auch hier leistet das Antiforminverfahren gute Dienste (Hall). Ihr Nachweis in den Ausleerungen ist namentlich bei Säuglingen von Bedeutung, die nicht auswerfen, sondern den Auswurf verschlucken. Zum Nachweis im Urin genügt gewöhnlich das Ausschleudern des Harns und Untersuchung des Bodensatzes. Starke Sedimente von harnsauren Salzen werden vor dem Zentrifugieren durch vorsichtiges Erwärmen gelöst. Sedimente, die aus Eiter oder Bakterien bestehen, können zweckmäßig durch Antiformin aufgelöst werden. Die mikroskopische Diagnose auf Tuberkulose durch Untersuchung des Urinsediments erfordert besondere Vorsicht wegen des Vorkommens säurefester Bacillen, wie der Smegmabacillen, im Präputial- und Vulvasekret. Gewöhnlich finden sich diese in Haufen auf Epithelzellen gelagert, während die Tuberkelbacillen meist in kleineren Gruppen ohne Beziehung zu den Epithelien liegen. Bei ausgedehnter Erkrankung der Blasenschleimhaut oder des Nierenbeckens sind aber auch die Tuberkelbacillen zuweilen in Form größerer zopfartiger Anhäufungen zu finden. Die Smegmabacillen lassen sich mit großer Sicherheit ausschalten, wenn der Urin mit dem Katheter entnommen und nicht der zuerst abfließende Harn, sondern eine genügende Menge des Harnrestes aufgefangen und nach Ausschleudern untersucht wird.

Schuster sah die Smegmabacillen nach Behandlung mit 15-proz. Antiformin aus dem Sediment verschwinden.

Zur färberischen Unterscheidung der Tuberkelbacillen von den Smegmabacillen sind verschiedene Methoden angegeben worden, von denen jedoch keine einzige absolut sichere Ergebnisse liefert. Die Smegmabacillen unterscheiden sich meist von den Tuberkelbacillen durch ihre plumpe, kurze Gestalt, es kommen aber auch längere, schlanke, gerade oder leicht gekrümmte Stäbchen vor (Bunge & Trantenroth). Ihre größere Empfindlichkeit gegen die Entfärbung mit Alkohol im Vergleich mit Tuberkelbacillen wird zur Differentialdiagnose verwertet. Grethe betrachtet die Umfärbungsmethode von Weichselbaum (Karbolfuchsinfärbung, dann konz. alkoholische Methylenblaulösung) und das Verfahren von Czaplewski (Entfärben mit Fluoreszein-Alkohol-Methylenblau) als

zuverlässig. Bunge & Trautenroth legen die Präparate mindestens drei Stunden lang in absoluten Alkohol, darauf mindestens 15 Minuten in 5-proz. Chromsäure, färben, behandeln nunmehr mit Karbolfuchsin, 2—3 Minuten in verdünnter Schwefelsäure (deutsches Arzneib.) und mindestens 5 Minuten in konz. alkoholischer Methylenblaulösung. Honsell legt mit Recht den Hauptwert auf die Anwendung von Säure neben dem absoluten Alkohol. Er bringt die mit Karbolfuchsin gefärbten Präparate auf 10 Minuten in eine Mischung von 3 Teilen Salzsäure mit 97 Teilen absoluten Alkohols und färbt mit alkoholischer, zur Hälfte mit Wasser verdünnter Methylenblaulösung nach. Pappenheim färbt mit Karbolfuchsin in der Hitze, läßt den überschüssigen Farbstoff abtropfen und behandelt ohne vorheriges Spülen in folgender Lösung: in 100 Teilen absoluten Alkohols wird 1 Teil Korallin gelöst und dann Methylenblau bis zur Sättigung hinzugefügt; diese Lösung wird mit 20 Teilen Glyzerin versetzt. 3—5-maliges Eintauchen in diese Korallinlösung, darauf Abspülen in Wasser, Trocknen und Einbetten (in neuerer Zeit auch von Schuster empfohlen). Gasis' Annahme, daß die Alkalifestigkeit der Tuberkelbacillen ein sicheres Unterscheidungsmerkmal bilde, kann nach den Erfahrungen von M. Levy, G. Schuster, H. Dold, Shigiya nicht als zutreffend betrachtet werden.

Von den angeführten Methoden kann die Färbung mit Karbolfuchsin und Entfärbung in 3-proz. Salzsäurealkohol während 10 Minuten nach Honsell am meisten empfohlen werden. Bleiben Zweifel bestehen, so entscheidet der Tierversuch, der als Ergänzung des mikroskopischen Nachweises möglichst herangezogen werden sollte. Das gleiche gilt von der Unterscheidung der übrigen saprophytischen säurefesten Bakterien, die gelegentlich im Sputum und sonstigen Ausscheidungen angetroffen wurden und zu diagnostischen Schwierigkeiten Veranlassung gegeben haben. Hierher gehören die Fälle von Zahn, A. Fränkel (Lungengangrän), A. Pappenheim (Bronchiektasie), L. Rabinowitsch (Lungenabszeß), Janeway, Marzinowski (Bronchitis, Gaumenmandeln), Lubarsch, Moeller (Bronchitis), Lichtenstein, Karlinski (Nasensekret), Micronescu (Faeces), Dittrich (Ovarialcyste). (Wegen Literatur vgl. Aug. Weber). Gewisse morphologische Unterschiede (kürzere, dickere Formen) deuten schon bei mikroskopischer Untersuchung darauf hin, daß es sich nicht um Tuberkelbacillen handelt. Als Unterscheidungsmerkmale kommen ferner in Betracht das Kulturverfahren (leichte Züchtbarkeit schon auf gewöhnlichen Nährmedien) und der Tierversuch. Bei der Anwendung der Entfärbung mit 3-proz. Salzsäurealkohol, wie bei Smegmabacillen beschrieben, ist ein diagnostischer Irrtum weniger zu befürchten, als bei anderen Verfahren.

Nachweis der Tuberkelbacillen in Gewebsschnitten.

Die Härtung der Organstücke erfolgt in der üblichen Weise in Alkohol, Sublimat oder Formalin. Bei Anwendung des letzteren Härtungsmittels ist zu bedenken, daß nach den Beobachtungen von Sabrazès (S. 409) das Formaldehyd die Färbbarkeit der Tuberkelbacillen schädigen kann (vgl. auch Schmorl).

Auch die Einbettungsverfahren könnten unter Umständen nicht ohne Einfluß auf die Färbbarkeit sein, da ja Chloroform, Xylol, Aether dabei zur Anwendung kommen, also Flüssigkeiten, die auf die fettähnlichen Bestandteile des Tuberkelbacillenleibes lösend wirken.

Im allgemeinen wird jedoch bei frisch gehärteten Organstücken und bei sachgemäßer Anwendung der Paraffin- und Zelloidineinbettung nicht zu befürchten sein, daß die Bacillen dadurch dem Nachweis entzogen werden.

Von den Färbungsverfahren leistet auch hier die Karbolfuchsinmethode Ausgezeichnetes.

Die Schnitte bleiben in Karbolfuchsin während einer Stunde bei 37 ^{0} oder 24 Stunden bei Zimmertemperatur, werden darauf mit 1-proz. Salzsäurealkohol (1 Salzsäure, 100 Alkohol von 70 Proz.) entfärbt und mit verdünnter wäßriger Methylenblaulösung etwa 2 Minuten nachgefärbt.

Schmorl empfiehlt folgendes Verfahren:

1) Ueberfärben der Schnitte in Hämatoxylinlösung; 2) gründliches Auswaschen in Wasser $^1/_2$ Stunde; 3) Färben in Karbolfuchsin $^1/_2$—1 Stunde bei 37 ^{0}; 4) Entfärben der der warmen Lösung entnommenen Schnitte in 1-proz. Salzsäurealkohol 1 Minute; 5) Auswaschen in 70-proz. Alkohol 2—3 Minuten; 6) Abspülen in Wasser; 7) Uebertragen in Lösung von Lithiumkarbonat (1 Teil konzentr. Lösung auf 10 Teile Wasser) bis die Schnitte blau erscheinen; 8) Abspülen in Wasser 5—10 Minuten; 9) Alcohol absol., Xylol, Balsam.

Zwischen 8—9 kann bei Sublimathärtung Eosinfärbung eingeschaltet werden.

Auch Kombinierung der Tuberkelbacillenfärbung mit der Fibrinfärbung (Roloff) und mit der Elastinfärbung (Schmorl) ist möglich. Will man die Gewebsstruktur in den Hintergrund treten lassen, so kann man nach Delbanco das von Unna angegebene Verfahren benutzen (Färbung in Karbolfuchsin, Entfärbung in 25-proz. Schwefelsäure und 80-proz. Alkohol, 5 Minuten konzentrierte Tanninlösung, der soviel Orange oder Wasserblau, als sich löst, zugesetzt wurde, gründliches Auswaschen mit destilliertem, eventuell leicht angesäuertem Wasser, 80-proz. Alkohol, Alcohol absolutus, Xylol, Balsam).

Die ursprüngliche Ehrlichsche Methode kann ebenfalls mit Vorteil verwendet werden und soll gelegentlich bessere Ergebnisse liefern als das Karbolfuchsin (S. 416). Endlich sind mit der Gramschen Färbung oder der Modifikation nach Much Tuberkelbacillen in Schnitten leicht aufzufinden, weil sie sich deutlich von dem blaßgefärbten Untergrund abheben.

Nachweis der Tuberkelbacillen durch den Tierversuch.

Versagt der mikroskopische Nachweis der Tuberkelbacillen oder liegt die Gefahr der Verwechselung mit säurealkoholfesten anderen Bakterien vor, so wird der Tierversuch am Meerschweinchen herangezogen. Das zu untersuchende Material wird unter die Bauchhaut nach Abscheren der Haare und Reinigung mit Alkohol seitlich von der Mittellinie injiziert oder in eine mit steriler Schere angelegte Hauttasche eingeschoben. Je nach der Menge der einverleibten Krankheitserreger und nach dem Grade ihrer etwa eingetretenen Schädigung durch Desinfizientien oder dgl. erkranken die regionären Kniefaltendrüsen früher oder später. Meist läßt sich schon nach 1—2 Wochen ihre Vergrößerung durch Palpation nachweisen. Man kann zu dieser Zeit nach Arthur Weber unter Aethernarkose die Drüsen exstir-

pieren und die tuberkulöse Erkrankung auf Mikrotomschnitten nachweisen.

Bloch empfahl, um die Erkrankung der Drüse zu beschleunigen, nach der Impfung eine Quetschung der regionären Drüsen vorzunehmen. Jedoch setzt dieses Vorgehen Verletzungen der Drüsen, die sich in dem Auftreten von entzündlichen Infiltraten und Mischinfektionen äußern und das histologische Bild bei der nachfolgenden Untersuchung trüben, die nach Bloch schon nach Ablauf von 9 Tagen vorgenommen werden soll. Bedenken sind gegen die Blochsche Methode auch insofern zu erheben, als nach Dieterlen tuberkelbacillenähnliche säurefeste Stäbchen nach Quetschung eine Drüsenschwellung hervorrufen und zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben können. Das Verfahren von Weber scheint mir daher den Vorzug zu verdienen.

Nach 4 Wochen pflegt außer den Drüsen auch die Milz in charakteristischer Weise erkrankt zu sein; der Tod des Tieres an Tuberkulose kann jedoch 6—8 Wochen und länger auf sich warten lassen. Es empfiehlt sich stets mehr als ein Tier zu impfen, weil bei sehr geringer Zahl der Tuberkulbacillen im Ausgangsmaterial zuweilen nicht jedes Tier erkrankt. Auch hat man es auf diese Weise in der Hand, bei einem Tier die frühzeitige Entfernung der Drüse vorzunehmen und die übrigen zur geeignet erscheinenden Zeit zu töten und zu untersuchen.

Material, in dem Hühnertuberkelbacillen vermutet werden, verimpft man außer auf Meerschweinchen besser noch auf Mäuse (subkutan oder intraperitoneal) und Tauben oder Hühner (intravenös).

Auswahl der Färbungsmethoden für den Nachweis der Tuberkelbacillen.

Bis vor kurzem zweifelte man nicht daran, daß die Färbung nach Ziehl alle Bedingungen erfüllt, die an eine Methode zum mikroskopischen Nachweis von Tuberkelbacillen zu stellen sind. Die Färbung ist eine sehr intensive und die gesuchten Bakterien sind unter den in einer Kontrastfarbe dargestellten anderen zelligen Elementen hinreichend leicht zu entdecken. Zwar wurden verschiedene Abänderungen vorgeschlagen, besonders um die stark entfärbende Säure durch andere Flüssigkeiten zu ersetzen. Aber im allgemeinen behauptete die Ziehlsche Methode gegenüber allen empfohlenen Verbesserungen das Feld. Höchstens schien eine Beobachtung von Weigert (vgl. B. Wolff) darauf hinzudeuten, daß unter Umständen mit der ursprünglichen Ehrlichschen Methode Bacillen nachzuweisen sind, wo das Karbolfuchsin versagt. Sie bezog sich auf die Darstellung der Erreger in Schnitten aus einem Fall von Tubentuberkulose und ließ es möglich erscheinen, daß die Einbettungsmethoden nicht ohne Einfluß auf die Färbbarkeit sind.

In neuerer Zeit hat man sich mit vergleichenden Untersuchungen über den Wert der verschiedenen Färbungsverfahren mehrfach beschäftigt, besonders angeregt durch die Muchschen Untersuchungen. Diese schienen zu beweisen, daß es eine nach Ziehl nicht darstellbare (die sogenannte granuläre) Form des Tuberkulose-Erregers gibt. Es galt also festzustellen, ob nicht die Benutzung der von Much modifizierten Grammethoden durch Darstellung dieser Granula noch Fälle

von Tuberkulose mikroskopisch zu erkennen gestattet, wo andere Färbungen versagen.

Was zunächst die Verwertung der Granulafärbung für die Sputumuntersuchung betrifft, so weist LIEBERMEISTER (ebenso SCHOTTMÜLLER) mit Recht darauf hin, daß hier große Vorsicht geboten ist. Die Tuberkelbacillengranula sind nicht die einzigen Elemente, die sich durch diese Färbung darstellen lassen. Ueberall da, wo andere, besonders nach GRAM färbbare Bakterien neben Tuberkelbacillen vorhanden sind, macht die Deutung einzeln liegender Körnchen Schwierigkeiten, ganz abgesehen von Verwechslungen mit Zelltrümmern, Kohlepartikelchen und Niederschlägen. Diese Warnung ist um so berechtigter, als man selbst nach Anwendung von Antiformin nicht immer auf die Auflösung sämtlicher Begleitbakterien im Sputum rechnen kann.

Der Ziehlfärbung überlegen zeigte sich die Gramfärbung SCHOTTMÜLLER bei der Untersuchung des Urins, WEISS, WIRTH und WOLFF bei der Untersuchung von Drüsen und LIER, KRÜGER, BOAS & DITLEVSEN bei Lupus (vgl. auch KRYLOFF). SCHOTTMÜLLER will allerdings die ursprüngliche Grammethode, nicht die modifizierten MUCHS angewendet wissen, weil die bei letzteren unvermeidlichen (?) Niederschläge nach seiner Erfahrung zu Irrtümern führen können. Am weitesten in der Verwertung geht P. WOLFF. Er fand in den Mesenterialdrüsen bei Leichen, die sonst keinerlei tuberkulöse Veränderungen zeigten und deren Lymphdrüsen sich histologisch frei von Tuberkulose erwiesen, keine ziehlpositiven Stäbchen, aber nach MUCH färbbare Körnerreihen und hält damit das Bestehen von latenten Infektionen mit Tuberkelbacillen für erwiesen.

Nach LIER und GEIPEL ist das bessere Ergebnis bei der MUCHschen Färbung zum Teil bedingt durch die leichtere Auffindbarkeit der Bacillen im Grampräparat im Vergleich mit den nach ZIEHL gefärbten Stäbchen, die durch die Grundfarbe des Gewebes besonders bei Nachfärbung mit Methylenblau verdeckt werden können. GEIPEL stellte fest, daß man den Tuberkelbacillen in Gewebsschnitten durch Behandlung mit Anilinöl ihre Säurefestigkeit entziehen kann, während sie die Gramfestigkeit bewahren. Vermutlich sind Bakterien, die unter dem Einfluß bakteriolytischer Stoffe bis zu einem gewissen Grade bereits degeneriert sind, gegen Anilinöl besonders empfindlich. Daß es auch unter natürlichen Bedingungen in alten verkreideten Lungenherden oder in verkästen Lymphdrüsen zu einer Herabsetzung oder zum Schwund der Säurefestigkeit kommen kann, während die Gramfärbbarkeit erhalten bleibt, will GEIPEL nicht ausschließen. Beobachtet hat er solche Fälle bei seinen Untersuchungen an menschlichen Organen nicht. BERGER, JOEST, ROSENBLAT, BITTROLF & MOMOSE fanden die Gramfärbung der Ziehlfärbung nicht überlegen, während CAAN für den Nachweis der Tuberkelbacillen in Schnitten und im Sputum die MUCHsche Methode geeigneter fand als die ZIEHLsche. Zuverlässiger als beide erwies sich ihm das HERMANNsche Färbungsverfahren (S. 397), das auch von DOLD gerühmt wird.

Nach dem augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse ist das Vorkommen gramfester aber nicht ziehlfärbbarer Tuberkelbacillen und Tuberkelbacillentrümmer als fraglich zu bezeichnen; jedenfalls muß bezweifelt werden, daß ihrem Nachweis die Bedeutung für die Diagnose zukommt, die ihm von MUCH und seinen Anhängern zugeschrieben wird. Bei der Beurteilung solcher Befunde ist zu unterscheiden zwischen den isolierten oder in staubähnlicher Verteilung vorkommenden

Körnern und den Körnerreihen. Auf erstere, d. h. die eigentliche granuläre Form Muchs, allein die Diagnose Tuberkulose zu begründen, erscheint höchst bedenklich. Das Auffinden von Körnerreihen sollte dazu auffordern, das betreffende Material recht genau mit anderen Färbungsmethoden zu untersuchen, namentlich mit der Ziehlschen, die auch heute noch bei Anwendung der Entfärbung mit 3-proz. Salzsäurealkohol als dasjenige Verfahren zu bezeichnen ist, bei dem Fehldiagnosen am wenigsten zu befürchten sind. Man kann Geipel darin beistimmen, daß Fälle von Tuberkulose, bei denen sich mit Karbolfuchsin Bacillen nicht nachweisen lassen, zu den größten Ausnahmen gehören. Höchstens wäre hier der Lupus zu nennen, bei dem man in zweifelhaften Fällen zweckmäßiger nach dem Vorgang von Merkel die Auflösung der Gewebsschnitte in Antiformin und Karbolfuchsinfärbung des Sedimentes wählt, und ferner der Eiter kalter Abszesse, bei dessen Untersuchung man jedoch nach Bittrolf & Momose sogar durch Färbung direkter Ausstrichpräparate weit häufiger zum Ziel kommt, als im allgemeinen angenommen wird.

Literatur.

Abe, Arch. f. Hyg., Bd. 47, **1903**.
Beitzke, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 1451.
Berger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, 174, **1910**. (Literatur!)
Bernhardt, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1428.
Biedert, Berl. klin. Wochenschr., **1886**, **1887**, **1891**.
Bittrolf & Momose, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 16.
Bloch, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 17.
Boas & Ditlevsen, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 2106.
Bofinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, H. 1, **1903**.
Brem, Journ. of Americ. medic. assoc., Vol. 53, Nr. 12, **1909**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 402, **1910**.
Bunge & Trautenroth, Fortschr. d. Med., Bd. 14, **1896**.
Caan, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 637, **1909**.
Czaplewski, Die Untersuch. des Auswurfs auf Tuberkelbacillen. Jena **1891**; Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, 387, **1900**.
Dahmen, Münch. med. Wochenschr., **1891**, S. 667.
Delbanco, Deutsche Medizinalztg., **1899**, S. 1.
Dieterlen, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1908**, H. 9, 118.
Dold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, 433, **1911**.
Ellermann & Erlandsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 219, **1908**.
Geipel, Brauers Beiträge, Bd. 17, H. 1; Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1154.
Grethe, Fortschr. d. Med., Bd. 14, **1896**.
Hall, Inaug.-Diss. Gießen, **1909**.
Hammerl, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1955.
Haserodt, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 12.
Hempel, Inaug.-Diss. Leipzig, **1902**.
Herzfeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 336, **1910**.
Honsell, Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakt. von Baumgarten, Bd. 2, **1896**.
Hüne, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 18; Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1791.
Jessen & Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1116.
Jochmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 114, **1902**.
Joest, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 5, **1909**.
Jörgensen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 315, **1910**.
Kawai, Mediz. Klinik, Jahrg. **1910**.
Ketel, Arch. f. Hyg., Bd. 15, 109, **1892**.
Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 112, **1900**.
Köhler, Inaug.-Diss. Leipzig, **1910**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48, 447.
Kossel, H., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, 149, **1888**.
Krüger, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 1165.

Kryloff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, 1912.
Lange & Nitsche, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 435.
De Launoise & Girard, Presse méd., 1900, 5. Mai.
Levy, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, 253, 1910.
Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1224; Virch. Arch., Bd. 197, 332, 1909.
Lier, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 678, 1909.
Lippmann, Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 2214.
Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1910, S. 1987.
Marmorek, XIII. internat. med. Kongreß, 1900. Section de bactériol. et parasitologie, p. 71.
Mayer, K., Tuberculosis, 1909.
Merkel, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 680.
Much, Brauers Beiträge, Bd. 8, 85, 1907; Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 14; Dermatolog. Studien, Bd. 21 (Unna-Festschrift, Bd. 2), 1911; Ergebn. d. wissensch. Medizin, H. 6, 1911.
Mühlhäuser, Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 282.
Nebel, Arch. f. Hyg., Bd. 47, S. 57, 1903.
Pappenheim, Berl. klin. Wochenschr., 1898, S. 809.
Petersen, Jahresber. d. dän. Nationalver. z. Bek. d. Tub., 1906.
Philipp, Edinb. med. journ., 1886, p. 409.
Roloff, Arb. a. d. pathol. Institut Tübingen, 1896, S. 261; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 21, 749, 1897.
Rosenblat, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 173, 1911.
Rosenberger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 295, 1909.
Sabrazès, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 17, 303, 1903.
Sachs-Müke, Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 1660.
Schern & Dold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, 205, 1911.
Schmorl, Pathol.-histol. Untersuchungsmethoden. Leipzig 1909.
Schnitter, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1566.
Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 2564.
Schulz, Eduard, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1569.
Schuster, Deutsche med. Wochenschr., 1910, S. 1806.
Seemann, Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 628.
Shigiya, Mitteil. der med. Gesellsch. Osaka, Bd. 9, 1910.
Sorgo, Wien. klin. Wochenschr., 1903.
Spengler, C., Deutsche med. Wochenschr., 1895, S. 244.
Stroschein, Mitteil. Brehmers Heilanstalt, 1889, S. 289.
Suzuki & Takaki, Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 149, 1911.
Thilenius, Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 1169.
Treuholtz, Medic. Record., Vol. 73, 1908.
Uhlenhuth & Xylander, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, H. 1, 1909.
Weber, Arthur, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 321.
Weber, August, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 251, 1902.
Weiss, Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 1797; Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 443.
Wirths, Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 1687.
Wolff, B., Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn., 1897, S. 497.
Wolff, P., Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 2312.
Zahn, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 840.

IV. Züchtung der Tuberkelbacillen.

Gewinnung der Reinkultur.

Die Züchtung des Tuberkelbacillus gelingt ohne Schwierigkeit, wenn man tuberkulöse Organe eines geimpften Meerschweinchens zum Ausgangspunkt nimmt. Am besten eignet sich zu diesem Zwecke die Milz eines vor etwa 4 Wochen infizierten Tieres, die von submiliaren isolierten tuberkulösen Herden durchsetzt ist. Später, wenn die Erkrankung weiter vorgeschritten ist und größere, derbe, nekrotische Bezirke vorhanden sind, sind deren Randteile zwar auch noch geeignet, aber nicht in gleichem Maße wie die jüngeren Herde.

Das Tier wird mit Chloroform getötet und die Milz unter aseptischen Kautelen entnommen. Man schneidet mit einer sterilen, spitzen Schere isolierte Herde heraus und zerquetscht sie zwischen den Armen einer sterilen, starken, anatomischen Pinzette mit möglichst breiten Enden. Darauf nimmt man das zerquetschte Gewebe mit einer dicken, an ihrem Ende rechtwinklig (krückenförmig) umgebogenen Platinnadel auf und reibt es gut in die Oberfläche erstarrten, mit $2^1/_2$ Proz. Glyzerin versetzten Rinderserums ein. Das Serum muß in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre (VAGEDES) bei etwa 70^0 erstarrt und noch gut durchsichtig sein.

Nach etwa 8 Tagen zeigen sich die ersten Anzeichen von Wachstum in Form isolierter grauer Punkte, die anfangs nur mit der Lupe, bald aber auch mit bloßem Auge deutlich zu erkennen sind. Läßt die Entwickelung der Kolonien auf sich warten, so kann man das Wachstum dadurch beschleunigen, daß man nach 8—14 Tagen das Material mit der Platinkrücke von neuem auf der Oberfläche des Nährbodens verreibt und dadurch auch Kolonien mit ihr in Berührung bringt, die sich im Innern kleiner, nicht völlig zerdrückter Teile der Organmasse gebildet haben und die mit der Lupe als dunklere Pünktchen in den durchscheinenden Gewebsstückchen erkennbar sind (R. KOCH[1]). Auch aus Sputum von Schwindsüchtigen lassen sich Tuberkelbacillen oft überraschend leicht züchten nach einem im wesentlichen von R. KOCH stammenden, durch KITASATO beschriebenen Verfahren.

Einige Sputumballen werden von dem Kranken morgens vor der ersten Nahrungsaufnahme in eine sterile Petrischale entleert und möglichst bald in folgender Weise verarbeitet. Die am stärksten eitrig aussehenden Teile des Ballens werden mit dem Platindraht in eine mit sterilem Wasser gefüllte Petrischale übertragen und hierin durch Hin- und Herschwenken zerteilt. Sie zerfallen dabei in kleinere membranartige Fetzen die nun in 2—3 (nach KITASATO mindestens 10) weiteren Schalen mit sterilem Wasser sorgfältig ausgewaschen werden. Ich empfehle, sie darauf in einer trockenen sterilen Petrischale auszubreiten und dadurch von dem anhaftenden Wasser zu befreien, dann ein Flöckchen mit der Platinkrücke aufzunehmen und zur Erzielung von Verdünnungen hintereinander 4 Glyzerinserumröhrchen (möglichst weite Reagenzgläser) damit zu bestreichen. Zuweilen erhält man auf diese Weise schon auf dem Originalröhrchen und in entsprechender Menge in den Verdünnungen Kolonien von Tuberkelbacillen ohne Beimischung anderer Bakterien. Bisweilen wachsen noch andere Bakterien neben den Tuberkelbacillen im Originalröhrchen, doch bilden sich meist auch dann noch in einer der Verdünnungen isolierte Kolonien von Tuberkelbacillen, die sich rein abimpfen und auf frische Röhrchen übertragen lassen.

Die aus Sputum gewachsenen Kolonien sind rundlich, weiß und mattglänzend; sie scheinen, vermutlich unter dem Einfluß des aus dem Sputum mitübertragenen Schleims (FICKER, RÖMER), besonders gut zu gedeihen. Die größte Ausdehnung gewinnen sie in denjenigen Röhrchen, in die nur einzelne Keime übertragen waren. Hier wachsen die Kolonien bis zum Umfang einer Linse und darüber heran; sie zeigen einen flachen, schuppenartigen, unregelmäßigen Rand und nach der Mitte zu faltige Verdickungen.

Von Wichtigkeit ist, daß man das beimpfte Serum vor Eintrocknung schützt. Den früher üblichen Gummikappen ziehe ich das

Verschließen der Röhrchen mit Paraffin vor. Weniger empfehlenswert ist es, nach dem Vorschlag von THEOBALD SMITH die Luft des Brutschranks mit Wasserdampf zu sättigen, indem man eine Schale mit Wasser hineinstellt.

Zur Ausschaltung der Begleitbakterien im Sputum eignet sich das UHLENHUTHsche Antiforminverfahren vorzüglich.

Nach UHLENHUTH nimmt man je nach der Konsistenz des Auswurfs eine 10—20-proz. Antiforminlösung und verrührt sie mit der gleichen Menge Sputum in einer Petrischale, läßt bis zur Verflüssigung (etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde) stehen, zentrifugiert und bestreicht 6—8 Serumröhrchen mit dem Bodensatz (4—5 Oesen für je ein Röhrchen).

Von PARK & KRUMWIEDE wird die Verwendung des von DORSET angegebenen Eiernährbodens (s. unten) zum Isolieren der Tuberkelbacillen aus Tiermaterial empfohlen.

Erwähnung verdient auch das von HESSE[1] zur Gewinnung von Reinkulturen aus Sputum beschriebene Verfahren. Er stellt einen Nährboden her von folgender Zusammensetzung; Nährstoff Heyden 5 g, Kochsalz 5 g, Glyzerin 30 g, Agar-Agar 10 g, Normallösung von Kristallsoda (28,6:100) 5 ccm, destilliertes Wasser 1000 g.

Der in Petrischalen erstarrte Heydenagar wird dadurch beimpft, daß man ein geeignetes Sputumflöckchen auf seiner Oberfläche verteilt. Eine Vermehrung der Tuberkelbacillen läßt sich bei 37^0 schon nach 5—6 Stunden, sicher nach 1—3 Tagen durch Klatschpräparate nachweisen. Dabei werden die Begleitbakterien im Wachstum zurückgehalten. Durch Abimpfung von solchen Stellen der Platte, auf denen die Tuberkelbacillen ohne Beimengung anderer Bakterien gewachsen sind, lassen sich leicht Reinkulturen gewinnen. HESSES Angaben wurden durch BRONSTEIN, JOCHMANN[1], FICKER, P. RÖMER, C. FRAENKEL[2], MENZI, VAN HUELLEN bestätigt. Sie schreiben zum Teil dem mitausgestrichenen Schleim die begünstigende Wirkung auf das Wachstum der Tuberkelbacillen zu; RÖMER und FICKER beobachteten Vermehrung auch bei Ausstrich auf gewöhnlichem Agar, immerhin aber nicht im gleichem Maße. C. FRAENKEL, dem sich der HESSEsche Agar zum Züchten der Tuberkelbacillen aus Sputum sehr bewährte, konnte den Nährstoff Heyden durch Plasmon ersetzen, ohne das Ergebnis zu verschlechtern. Später erzielte HESSE[2] auch bei Verwendung von Glyzerinwasseragar (3 Glyzerin, 1 Agar-Agar, 96 dest. Wasser) Vermehrung der Tuberkelbacillen.

JOCHMANN[1] hat die anreichernde Wirkung des Nährbodens für die Diagnose nutzbar zu machen gesucht, indem er Auswurf oder verdächtiges Urinsediment in Petrischalen mit Heyden-Glyzerinbouillon übergoß und nach 24-stündigem Brutschrankaufenthalt das Sediment auf Tuberkelbacillen untersuchte.

C. SPENGLER modifizierte den HESSEschen Nährboden, indem er außer Nährstoff Heyden 0,5 Proz. Somatose hinzufügte und benutzte die Widerstandsfähigkeit der Tuberkelbacillen gegen Formaldehyddämpfe, um sie aus Bakteriengemischen in Sputum, Kaverneninhalt, Eiter zu isolieren.

C. SPENGLER brachte etwa 3 ccm Sputum auf den mit Fließpapier ausgekleideten Boden einer Petrischale, breitete es hier in dünner Schicht aus, bedeckte die Schale mit Fließpapier, auf das er 3—5 Tropfen Formalin geträufelt hatte und stülpte den Glasdeckel fest darüber. Nach 1—3 Stunden Einwirkung bei 20—25^0 waren die Begleitbakterien abge-

tötet und die Aussaat des Materials auf oben beschriebenen Nährboden ergab eine Reinkultur von Tuberkelbacillen. Piatkowski isolierte Tuberkelbacillen in ähnlicher Weise, indem er das Material in Bouillon unter Zusatz von 2—3 Tropfen Formalin durch Schütteln gut verteilte und von $^1/_2$ zu $^1/_2$ Stunde auf geeignete Nährböden abimpfte. Für andere säurefeste Stäbchen sind die Verfahren ebenfalls geeignet, wie Weber und Taute zeigten.

Ein ungünstiges Urteil über die Methoden von Hesse und Spengler fällt L. Jacqué; er hatte viele Fehlresultate zu verzeichnen und bezweifelt die allgemeine Anwendbarkeit der Verfahren. Aehnlich sprachen sich aus Sorgo, Marchetti & Stefanelli, Dworetzky.

Twort empfiehlt, Sputum $^3/_4$—1 Stunde bei 37^0 in einer 2-proz. Lösung von Ericolin, einem Glykosid, zu halten und darauf auf Dorsetschen Eiernährboden auszustreichen. Die Ericolinlösung soll die Begleitbakterien abtöten. Ich hatte keine ermutigenden Resultate mit diesem Verfahren.

Ist die Gewinnung von Reinkulturen auf einem der beschriebenen Wege gelungen, so kann man zur Weiterzüchtung verschiedene Nährböden mit gutem Erfolg verwenden.

Rinderblutserum mit oder ohne Glyzerinzusatz. Bei der Aussaat von einer Reinkultur auf Serumnährböden werden natürlich weit mehr Bacillen verimpft, als wenn man von tuberkulösen Organen ausgeht. Daher pflegen sich nunmehr nicht einzelne Kolonien, sondern mehr zusammenhängende Bakterienmassen auf dem Nährboden zu entwickeln, die schon nach 6—8 Tagen als trockener, feiner Belag deutlich sichtbar sind und allmählich zu einem hautartigen Ueberzug heranwachsen. Im Laufe der zweiten und dritten Woche nach der Impfung breitet sich der Belag über die ursprünglich beimpfte Fläche hinaus weiter aus, bildet Falten und klettert sogar oft am Rande des Serums auf die Glaswand hinauf. Reichte die besäte Fläche in die Nähe des Kondenswassers, so schiebt sich die Haut auf dessen Oberfläche und bildet hier eine Schwimmschicht, die allmählich über das Kondenswasser hinweg die Glaswand erreicht und an ihr nach oben wuchert. Dabei bleibt das Kondenswasser klar, höchstens sammeln sich später bröcklige Bakterienmassen in der Tiefe an. Das Serum wird nicht verflüssigt.

Der Ueberzug des Serums besitzt eine eigentümlich starre, brüchige Beschaffenheit (R. Koch[1]). Er läßt sich mit einem dünnen Platinspatel, den man vorsichtig unter den Belag schiebt, leicht in kleinen Schollen abheben. Derartige Schollen von möglichst jungen Glyzerinserumkulturen auf die Oberfläche von Glyzerinbouillon übertragen, entwickeln sich hier besonders gut (Kossfl, Weber & Heuss).

Wird das Aussaatmaterial auf der Serumoberfläche nicht gleichmäßig verteilt, so bilden sich bei fortschreitendem Wachstum dickere bröcklige Stellen inmitten des hautartigen Ueberzuges.

Der Rand des Bakterienhäutchens zeigt bei schwacher Vergrößerung wellenförmige Zeichnung. Diese entsteht dadurch, daß ursprünglich die Bakterienkolonien sich in Form sehr zierlicher bogenförmig gekrümmter Linien entwickeln, die oft an verschlungene Schriftzüge erinnern. Durch allmähliche Verbreiterung und Verschmelzung benachbarter Vegetationen kommt es dann zur Bildung des zusammenhängenden Belages, in dem die eigentümlichen ge-

schwungenen Linien der Einzelkolonien noch zu erkennen sind (R. KOCH[1]).

Dieser Aufbau zeigt sich auch noch an Ausstrich-, besser aber an Klatschpräparaten von Serumplatten, indem die Bacillen reihenartig hintereinanderliegen und die Reihen zu „Zöpfen“ angeordnet sind, die S-förmig gewunden, an beiden Enden spitz zulaufen, in der Mitte aber spindelförmig angeschwollen sind. Dabei sind die Bacillenreihen durch geringe Zwischenräume voneinander getrennt, die von R. KOCH auf das Vorhandensein einer Kittsubstanz zurückgeführt werden. Viele Stämme bilden in älteren Kulturen auf Glyzerinserum einen gelben Farbstoff.

Der Zusatz von Glyzerin zum Rinderserum wurde zuerst von NOCARD & ROUX empfohlen. Sie fügten es dem Serum zu in der Hoffnung, daß durch seine hygroskopischen Eigenschaften die durch Austrocknung hervorgerufene Bildung der störenden Kristallschicht auf der Oberfläche des Nährbodens verhindert werden würde. Außerdem vermuteten sie, daß das Glyzerin einen Nährstoff für die Tuberkelbacillen darstelle, eine Annahme, die durch die Versuche von PROSKAUER & BECK sowie von SIEBERT als richtig erwiesen wurde.

Es mag erwähnt sein, daß v. LINGELSHEIM den günstigen Einfluß des Glyzerinzusatzes nicht seiner Wirkung als Nährstoff zuschreibt. Er nimmt vielmehr an, daß er die Ausgleichung des osmotischen Drucks zwischen Bakterienzelle und Nährboden erleichtert.

FICKER rät, dem Serum 0,5 Proz. sauren Kaliumphosphats zuzusetzen, um ihm eine amphotere Reaktion zu verleihen. JOCHMANN[2] empfiehlt Zusatz von 10 Tropfen 1-proz. Milchsäure auf 50 ccm 3-proz. Glyzerinserums nach Herstellung des Lackmusneutralpunktes durch Milchsäurezusatz. Von TH. SMITH wird statt Rinderserum erstarrtes Hundeserum empfohlen. Auch auf menschlichem Serum gedeihen die Tuberkelbacillen gut (JOCHMANN), ebenso wie auf erstarrter Ascitesflüssigkeit, doch bietet ihre Verwendung keine besonderen Vorteile. HUTCHENS benutzte das Serum von Rindern, Pferden, Schweinen, Ziegen, Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Affen und erzielte mit Hunde- und Schweineserum vorzügliche Ergebnisse, ebenso aber auch mit Serum von Milchkühen.

Agar. Der gewöhnliche Nähragar bildet für Tuberkelbacillen kein geeignetes Substrat, obwohl es gelingt, sie auch auf diesem Nährboden zu züchten, wie schon R. KOCH[1] zeigte. Nach meiner Erfahrung wachsen sie noch am besten, wenn man die zur Herstellung des Agars benutzte Fleischbrühe nicht alkalisch macht, sondern ihr die ursprüngliche Reaktion läßt.

Glyzerinagar. Einen guten Nährboden bildet der Glyzerinagar, der zuerst von NOCARD & ROUX für die Züchtung der Tuberkelbacillen empfohlen wurde. Seine Einführung bedeutet eine wesentliche Erleichterung für die Fortzüchtung der einmal isolierten Kulturen. Zum Herauszüchten der Tuberkelbacillen aus tuberkulösen Organen ist dagegen der Glyzerinagar nicht in gleichem Maße geeignet, wie die Serumnährböden.

Der Belag, der sich auf Glyzerinagar bildet, ist trocken und nimmt, besonders bei reichlicher Aussaat und längerem Aufenthalt im Brutschrank, ein stark zerklüftetes Aussehen an, indem an

manchen Stellen grobe Schollen, dicke unregelmäßige Körner und Warzen entstehen. Die Farbstoffbildung scheint ausgesprochener zu sein als auf Serum, bei längerem Stehen geht die gelbliche Farbe zuweilen in eine rötliche über.

Am günstigsten erweist sich ein Zusatz von 2—3 Proz. Glyzerin (Vagedes); höherer Gehalt, wie ihn Nocard & Roux verwendeten (6—8 Proz.), ist weniger empfehlenswert.

Die üppig gewachsenen Kulturen verbreiten oft einen obstähnlichen, aromatischen Geruch.

Statt Fleischwasser benutzte v. Zzabóky Lungenabkochung zur Herstellung des Agars. Dorset erzielte bessere Wachstumsergebnisse, wenn er dem Glyzerinagar an Stelle des Kochsalzes die gleiche Menge sauren Kaliumphosphats hinzufügte.

Eiernährböden nach Dorset[1] werden von englischen und amerikanischen Forschern empfohlen.

Die Eier werden nach Park & Krumwiede gründlich mit Wasser gereinigt und darauf mit 5-proz. Karbolsäurelösung abgewaschen. Dann werden die beiden Pole in der Flamme getrocknet und mit scharfer, ausgeglühter Pinzette geöffnet. Der Inhalt wird darauf in einen sterilen Erlenmeyerkolben ausgeblasen, 10 Proz. des Gewichts der Eier an Wasser zugefügt und durch Schütteln oder mittelst Glasstabes gemischt, ohne die Bildung von Luftblasen hervorzurufen. Nach Filtration durch ein Seihetuch wird der Nährboden auf Röhrchen gefüllt und durch Erhitzen auf 70^{0} während 2—2$^{1}/_{2}$ Stunden in wasserdampfgesättigter Luft zum Gerinnen gebracht. In ähnlicher Weise kann man einen Glyzerineiernährboden nach Lubenau herstellen, indem man dem Inhalt von 10 Eiern 200 ccm 5-proz. Glyzerinbouillon hinzufügt.

Das Wachstum ist ähnlich dem auf Serum, bei manchen Stämmen haben die Kolonien eine feuchtere Beschaffenheit. Zusatz von Eigelb zu Nähragar empfahl Capaldi zum Züchten von Tuberkelbacillen; der wirksame Bestandteil scheint das Lecithin zu sein, da dieses, zu Agar hinzugefügt, einen guten Nährboden abgibt.

Bouillon als Nährboden für Tuberkelbacillen anzuwenden, empfiehlt sich überall dort, wo es darauf ankommt, große Mengen von Bacillen zu erhalten. Seit R. Koch[2] für die Gewinnung des Tuberkulins die Tuberkelbacillen auf Glyzerinbouillon züchten lehrte, benutzt man sein Verfahren für diese Zwecke.

Gewöhnliche Rindfleischbouillon („natursauer"; s. u.) mit Zusatz von 2$^{1}/_{2}$ Proz. Glyzerin wird in nicht zu hoher Schicht in Erlenmeyersche Kölbchen gefüllt (etwa 30 ccm in 100 ccm fassende Kolben, bei solchen mit größerer Bodenfläche entsprechend mehr). Zum Zwecke der Beimpfung stellt man die Kölbchen in schräger Lage in ein geeignetes Drahtgestell oder ein mit Watte oder Filtrierpapier fast bis zum Rande gefülltes Wasserglas und legt nunmehr vorsichtig mit dem Platinspatel Stücke eines Kondenswasserhäutchens oder Schollen von dem Bakterienüberzug des festen Serums auf die Oberfläche der Bouillon, so daß die Bakterienmasse sich auf ihr schwimmend erhält. Dann richtet man das Kölbchen langsam auf, indem man darauf achtet, daß die Scholle sich nicht der Glaswand anlagert.

Bei der Entnahme des Materials von dem festen Nährboden empfiehlt es sich, den möglichst dünnen (am besten durch Breitschlagen eines dicken

Platindrahts hergestellten) Platinspatel vorher mit Bouillon zu benetzen, und dann mit sanftem Druck bei horizontaler Haltung unter den Bakterienbelag zu schieben, ohne dabei den Nährboden zu verletzen. Junge, etwa 7—10 Tage alte Glyzerinserumkulturen liefern die beste Aussaat. Man muß sorgfältig vermeiden, daß das aufgebrachte Material untersinkt, weil in der Tiefe der Bouillon wegen Sauerstoffmangels nur sehr spärliches Wachstum erfolgt.

Schon nach wenigen Tagen der Bebrütung bei 37° sieht man, daß das auf die Oberfläche der Nährbouillon gebrachte Partikelchen sich vergrößert hat und daß in seiner Umgebung ein zarter schleierartiger oder netzartiger Belag sich ausbreitet, der von Marmorek treffend mit der Cholestearinschicht verglichen wird, die sich gegelegentlich nach längerem Stehen auf Serum bildet. Er besteht aus Bacillen, die sich zum Teil bei der Färbung nach Ziehl als nicht säurefest erwiesen.

Allmählich nimmt der Belag an Ausdehnung und an Dicke zu; er kann schon nach zwei Wochen die ganze Oberfläche bedecken und wird in der folgenden Zeit mehr und mehr zu einer runzlichen Schwimmdecke von starrer, brüchiger Beschaffenheit, die nach Erreichen der Glaswand an dieser eine kurze Strecke weit hinaufwuchert. Die Schnelligkeit, mit der sich diese Haut bildet und ihre Mächtigkeit hängt außer von der Zusammensetzung und Reaktion der Bouillon in erster Linie davon ab, welchem Typus (s. Kap. VIII) der Kulturstamm angehört.

Die Schwimmdecke ist anfangs grau und durchscheinend, nimmt dann bei zunehmender Dicke das Aussehen von Milchglas an und geht darauf in eine weiße und endlich in eine gelbliche Farbe über. Der muffige, obstähnliche Geruch ist bei Glyzerinbouillonkulturen sehr ausgesprochen.

Läßt man die Kölbchen wochenlang im Brutschrank stehen, so hört etwa von der 6. Woche ab das Wachstum auf, schließlich dringt die Nährflüssigkeit über die Schwimmdecke und diese sinkt auf den Boden des Glases.

Wichtig ist die Reaktion der Nährbouillon. Nachdem schon Sander die Tuberkelbacillen auf sauren Nährböden hatte gedeihen sehen, hat Ficker zuerst mit Nachdruck darauf aufmerksam gemacht, daß der übliche Sodazusatz zur Bouillon besser unterbleibt. In der Tat gedeihen die Tuberkelbacillen ausgezeichnet auf Glyzerinbouillon, der man die ursprüngliche Reaktion der Fleischabkochung belassen hat. Auch erhält man so Bouillonkochungen von gleichmäßigerer Zusammensetzung, als wenn man die Salze des Fleischwassers durch Zusatz von Alkali zum Teil ausfällt. Dorset[2] empfiehlt auch für Glyzerinbouillon den Zusatz von saurem Kaliumphosphat an Stelle des Kochsalzes. Siebert erzielte reichere Ernten, wenn er die während des Wachstums im Uebermaß gebildete Säure durch Hinzufügen von Natronlauge oder durch Einbringen von Marmorstücken abstumpfte und das aufgebrauchte Glyzerin wieder ersetzte.

An Stelle der Fleischwasserbrühe findet auch Bouillon Verwendung, die mit Liebigs Fleischextrakt hergestellt ist. Derselbe enthält jedoch zuweilen entwickelungshemmende Stoffe, so daß die Bereitung aus Fleisch vorzuziehen ist. Bonhoff rät, statt Fleisch Kalbslunge zu benutzen.

Beck erzielte gutes Wachstum auf einem Nährboden, der folgendermaßen bereitet war. 100 ccm Serum (unsterilisiertes Pferde-, Rinder- oder Schweineserum) mit 900 ccm Wasser gemischt, wurden im Dampfapparat 1—$1^1/_2$ Stunden gekocht filtriert und zum Filtrat 5 g Mono-Kaliumphosphat, 2,5 g Magnesiumcitrat, 2 g Asparagin und 20 g Glyzerin zugegeben. 2—3 Stunden im Dampf kochen, heiß filtrieren, abfüllen und sterilisieren.

Milch. Aehnlich wie auf Glyzerinfleischbrühe ist das Wachstum auf entrahmter Milch mit 2 Proz. Glyzerin. Bei Hinzufügen von Lackmustinktur läßt sich die Säurebildung während der Entwickelung der Kulturen erfolgen; sie führt unter Umständen zur Gerinnung der Milch (Griffith).

Von anderen Nährböden animalischer Herkunft, die mit Erfolg für die Tuberkelbacillenzüchtung herangezogen sind, seien erwähnt die Hirnnährböden (Ficker), sterilisierte tierische Organstücke in Glyzerinwasser, Lumière, Bindo de Vecchi (Milz und Leber), Gualda, Gioielli (Placenta), Frugoni (Lunge von Kaninchen und Hunden), Cantani (Agar mit steril gewonnenem Stiersperma oder Hodenextrakt bestrichen).

Marpmann will Wachstum auf einem breiartigen Nährboden beobachtet haben, der aus einer Mischung von Wasser und „Rohlecithin“ (Abdampfrückstand eines heißen alkoholischen Extraktes aus Ochsenhirn) bestand (?).

Pflanzliche Nährmedien. Während Koch[1] ursprünglich auf pflanzlichen Substraten, namentlich der gekochten Kartoffel, kein Wachstum erzielt hatte, gelang es zuerst Pawlowski[1], die Tuberkelbacillen auf Kartoffeln am besten nach Zusatz von Glyzerin und nach Alkalisierung mit 0,5 Proz. Soda zu züchten. Am eingehendsten hat Sander ihr Wachstum auf pflanzlichen Nährböden studiert. Sowohl die feste, gekochte Kartoffel, wie Kartoffelbrühe mit Glyzerin erwies sich als brauchbar; sogar auf Mohrrüben, Kohlrabi, weißem Sommermeerrettich und Maccaroni fand eine Vermehrung statt, ebenso nach Pawlowski[1] auf Apfelabkochung mit 2 Proz. Pepton und 4 Proz. Glyzerin.

Sander zieht die Kartoffel dem Glyzerinagar zur Reinzüchtung des Tuberkelbacillus aus dem Tierkörper vor. Glyzerinkartoffel wird ebenfalls empfohlen von Hoffmann, Anzilotti und Lewandowsky, und zwar zur Isolierung aus dem Gewebe; jedoch dauert es nach L. bei Hauttuberkulose zuweilen 6—8 Wochen, bis das Wachstum eintritt. Nach den Erfahrungen des Verfassers hält die Glyzerinkartoffel den Vergleich mit dem Glyzerinserum als Nährboden zur Isolierung aus Gewebsmaterial oder gar Sputum nicht aus. Eine Mischung von Kartoffel- und Fleischbrühe benutzten Lubinski, Reeser und Jurewitsch.

Das Aussehen der Glyzerinkartoffelkulturen entspricht dem der Glyzerinagarkulturen. Es ist dort wie hier von der Menge und Art der Aussaat abhängig, doch ist das Wachstum eher noch üppiger und der Belag feuchter. Die Bakterienmassen sind namentlich in älteren Kulturen stark gelblich oder gelbrötlich gefärbt. Die Virulenz leidet nach den meisten Beobachtern bei längerer Fortzüchtung auf der Kartoffel.

Zur Herstellung des festen Kartoffelnährbodens kann man zweckmäßig der Vorschrift von ANZILOTTI folgen: Schräg aufgeschnittene Kartoffelstücke werden in 6-proz. Glyzerinwasser, das durch Zusatz von Natriumkarbonat alkalisch gemacht ist, gekocht und in Reagierröhrchen gebracht, auf deren Boden sich ein Stückchen Glasstab befindet. Dann gibt man so viel des Glyzerinwassers dazu, daß die untere Fläche der Kartoffel davon benetzt wird und sterilisiert.

Eiweißfreie Nährböden. Bei seinen Versuchen, die Natur der im Tuberkulin enthaltenen wirksamen Bestandteile zu ermitteln, wurde W. KÜHNE auf die Verwendung eiweißfreier Nährmedien zur Züchtung der Tuberkelbacillen geleitet. Ihm ist in erster Linie die Feststellung zu verdanken, daß die früher für besonders anspruchsvoll gehaltenen Tuberkuloseerreger auf Nährböden von verhältnismäßig einfacher, chemisch genau bekannter Zusammensetzung zu gedeihen vermögen.

KÜHNE empfand bei seinen Untersuchungen über die wirksamen Stoffe im Tuberkulin (S. 436) die Anwesenheit von Proteinstoffen in der zur Züchtung der Bakterien benutzten Fleischextraktglyzerinbouillon besonders störend zumal bei der Inkonstanz des zugesetzten Handelspeptons. Er suchte diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß er ein Salzgemisch zum Ersatz der Aschenbestandteile des Fleischextraktes herstellte und dieses mit chemisch gut charakterisierten Spaltungsprodukten des Eiweißes versetzt als Nährlösung benutzte.

Der KÜHNEsche Aschenersatz bestand aus 16 g Kochsalz, 3,5 g kristallisiertem Magnesiumsulfat, 1,5 g gebranntem Gips, 2,5 g gebrannter Magnesia, 62,13 g trockener Pottasche, 7,35 g Soda, 6,2 g Ferrum reductum, 95 g Phosphorsäure von 1,3 spez. Gewicht, 50—60 g Milchsäure von 1,2 g spez. Gewicht, aufgekocht mit 600 g Wasser. 12 g dieses Gemisches entsprachen etwa 10 g käuflichen Fleischextraktes, d. h. der zur Bereitung von 1 l Nährsalzlösung benötigten Menge. Außer 12 g dieses Gemisches enthielt 1 l seiner Nährlösung 4 g Leucin, 1,0 g Tyrosin, 2,0 g Asparagin, 2,0 g schleimsaures Ammoniak, 0,5 g Taurin, 40 g Glyzerin, 5,0 g Kochsalz. Das Gemenge wurde mit Soda sehr schwach alkalisch gemacht, gekocht, unfiltriert in Kölbchen gefüllt und sterilisiert. Die Tuberkelbacillen gediehen auf dieser Flüssigkeit ausgezeichnet.

Unter den erwähnten Bestandteilen erwiesen sich später als überflüssig die Amidosäuren Leucin und Tyrosin und das schleimsaure Ammoniak, vorausgesetzt, daß Asparagin vorhanden war. Schlecht entbehrlich blieb das Asparagin trotz Anwesenheit der vorgenannten stickstoffhaltigen Substanzen, unentbehrlich war das Glyzerin. Kümmerliches Wachstum erhielt KÜHNE sogar, als er den organischen Stickstoff durch anorganischen ersetzt hatte, auf einer „Pflanzennährlösung", die in 100 ccm 0,2 g Calciumnitrat, 0,05 g Kaliumchlorid, 0,05 g Magnesiumsulfat, 0,05 g Monokaliumphosphat, 3 g Glyzerin enthielt und mit Soda alkalisch gemacht war.

Durch umfassende Untersuchungen haben dann PROSKAUER & BECK festgestellt, aus welchen Stoffen die Tuberkelbacillen ihren Körper aufzubauen vermögen. Als Stickstoffquelle fanden sie neben Asparagin und Leucin von Amidosäuren Alanin und Glykokoll brauchbar, dagegen nicht die substituierten Amidosäuren Sarkosin, Betain und Hippursäure. Negativ waren ferner die Versuche mit Harn-

stoff und Harnsäure und einigen ihrer Abkömmlinge, sowie mit Lecithin. Wachstum ließ sich dagegen erzielen mit Biuret (Allophansäureamid) und schließlich auch mit Ammoniumverbindungen, wie Chlorammonium, milchsaurem Ammonium und sogar Ammoniumkarbonat. Als Kohlenstoffquelle erwies sich das Glyzerin unersetzlich, von dem aber 1—1,5 Proz. als ausreichend erkannt wurden, da aus einem 4 Proz. Glyzerin enthaltenden Nährboden höchstens 1,5 Proz. bei achtwöchentlichem Wachstum aufgebraucht waren. Als gute Nährstoffe erwiesen sich ferner Traubenzucker, Mannose, von Disacchariden besonders Rohrzucker aber auch Milchzucker und Maltose, von Trisacchariden Raffinose; mehratomige Alkohole, wie Dulcit und Mannit, standen den Zuckerarten nicht nach. Von organischen Säuren wurden u. a. Weinsäure und Zitronensäure, sowie Oxalsäure mit Erfolg benutzt.

Der einfachste Nährboden, auf dem die Tuberkelbacillen allerdings erst nach 4 Wochen zur Vermehrung kamen, war folgendermaßen zusammengesetzt: käufliches Ammoniumkarbonat 0,35 Proz., primäres Kaliumphosphat 0,15 Proz., Magnesiumsulfat 0,25 Proz., Glyzerin 1,5 Proz. Die anfängliche Entwickelungshemmung wurde von Proskauer & Beck auf eine hemmende Substanz im Nährboden bezogen, die sich später verflüchtigen soll. Erwähnenswert ist, daß diese Flüssigkeit, nachdem üppige Entwickelung der Tuberkelbacillen eingetreten war, Tuberkulinwirkung zeigte.

Versuche, die darauf abzielten, das Glyzerin durch Glyzerinsäure, Glyzerinphosphorsäure, Fette und Oele zu ersetzen, schlugen fehl, am besten schien noch die Stärke dazu imstande zu sein.

De Schweinitz züchtete Tuberkelbacillen auf einem Nährboden, der zwar nicht ganz eiweißfrei war, aber in einem Gemisch von 1000 Teilen Wasser mit 0,2 g Magnesiumsulfat, 1,0 g Monokaliumphosphat, 10,0 g Ammoniumphosphat und 70 g Glyzerin nur 1 Proz. Pepton oder 1 Proz. Agar-Agar enthielt. Von der Uschinskyschen Nährflüssigkeit ausgehend hat auch C. Fraenkel [1] Tuberkelbacillen auf einfach zusammengesetzten, eiweißfreien Lösungen zu züchten und Tuberkulin daraus herzustellen vermocht. Auch Schumorski sah sie auf eiweißfreien Nährböden bei Vorhandensein von Glyzerin gedeihen. Calmette, Massol & Breton haben ebenfalls das Wachstum, Tuberkulinbildung usw. auf eiweißfreien Nährflüssigkeiten studiert.

Baudran züchtete Tuberkelbacillen auf einem Nährboden, der im Liter neben 10 g „Albumose Byla“ 0,2 g glyzerinphosphorsaures Eisen, 5 g Natriummetaphosphat, 2 g Natriumcitrat, 60 g Glyzerin enthielt. Bei guter Vermehrung verloren die Tuberkelbacillen auf dieser Nährflüssigkeit ihre Virulenz. Bei Verwendung des Mangans an Stelle des Eisens in Verbindung mit Glyzerinphosphorsäure war das Wachstum noch besser und die Bacillen behielten ihre Meerschweinchenvirulenz.

Den Einfluß des Zusatzes chemisch wohlcharakterisierter Stoffe auf das Wachstum der Tuberkelbacillen in einer Nährflüssigkeit, die aus 10 g Lemco, 10 g Pepton und 5 g Kochsalz im Liter Wasser bestand, hat Eastwood geprüft. Während sich Glukose als guter Ersatz des Glyzerins erwies, ergaben Galaktose, Fruktose ein mäßigeres, Laktose, Maltose, Saccharose, Raffinose, Mannit ein sehr mäßiges oder gar kein Resultat, besser war die Ausdehnung der Oberflächenhaut bei Dextrin, wo sie die ganze, und bei Inulin, wo sie einen großen Teil der Oberfläche des Nähr-

bodens einnahm. Wachstumshemmend wirkte Salicin. In einem eiweißfreien Nährboden (5 g Asparagin, 5 g saures Kaliumphosphat, 5 g Natriumchlorid, 2,5 g Magnesiumcitrat, 2,5 g Kaliumsulfat, 1000 g Wasser) folgten hinsichtlich der Wachstumsbegünstigung in absteigender Reihe aufeinander Glyzerin, Glukose, Fruktose, Dextrin, Erythrit.

Frouin benutzte mit Erfolg folgenden Nährboden: Wasser 1000 g, Chlornatrium 6 g, Chlorkalium 0,3 g, Dinatriumphosphat 0,5 g, Magnesiumsulfat 0,3 g, Caliumchlorid 0,15 g, Glyzerin 40 g, Glukosamin 2 g, Sarkosin 2 g. Nach 14 Tagen begann lebhafte Entwickelung.

Literatur.

Anzilotti, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 765, **1906**.
Baudran, Presse médicale, **1909**, p. 891; Compt. rend. acad. d. sciences, **1910**, p. 1200.
Beck, M., Festschr. R. Koch, Jena **1903**.
Bonhoff, Hyg. Rundschau, **1892**, S. 1009.
Bronstein, Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, 71, **1900**.
Calmette, Massol, Breton, Compt. rend. soc. Biol., T. 67, 580, **1909**.
Cantani, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 601, **1897**.
Capaldi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 800, **1896**.
[1]Dorset, M., Americ. medicine, **1902**, p. 555.
[2]— XX. ann. report bureau anim. industry agricult. departm., Washington **1904**.
Dworetzky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 626, **1904**.
Eastwood, II. inter. rep. Royal Comm. Tub. Part. II, Appendix, Vol. 4, **1907**.
Ficker, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 504, 591, **1900**.
[1]Fraenkel, C., Hyg. Rundschau, **1894**, S. 769.
[2]— Hyg. Rundschau, **1900**.
Frouin, Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 915, **1910**.
Frugoni, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, 553, **1910**.
Griffith, Royal Comm. II. interim report, Part II, Appendix, Vol. 3, 85, **1907**.
[1]Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 502, **1899**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 255, **1900**.
[2]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 384, **1904**.
Hoffmann, Hyg. Rundschau, **1904**, **1905**.
v. Huellen, Inaug.-Diss. Königsberg, **1901**.
Hutchens, Royal Comm. Tub. 2nd interim report, Part II, Appendix, Vol. 3, 27, **1907**.
Jacqué, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 461, **1904**.
[1]Jochmann, Hyg. Rundschau, **1900**, S. 969.
[2]— Hyg. Rundschau, **1901**, S. 1.
Jurewitsch, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 664, **1908**.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 441, **1892**.
[1]Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 43.
Kossel, Weber, Heuss, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, **1904**.
Kühne, W., Zeitschr. f. Biologie, Bd. 29 und 30.
Lewandowsky, Arch. f. Dermat. u. Syph., **1909**, S. 98.
v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 136, **1901**.
Lubenau, Hyg. Rundschau, **1907**, S. 1455.
Lubinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 125, **1895**.
Marchetti & Stefanelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 566, **1904**.
Marmorek, XIII. internat. med. Kongr., Paris 1900. Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, 444, **1900**.
Marpmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 582, **1897**.
Menzi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 407, **1902**.
Nocard & Roux, Ann. Inst. Pasteur, T. 1, 19, **1887**.
Park & Krumwiede, Stud. from research lab. health departm. New York. Vol. 5, 1, **1910**.
[1]Pawlowsky, Ann. Inst. Pasteur, **1888**, p. 303.
[2]— Zeitschr. f. Tub., Bd. 16, S. 18, **1910**.
Piatkowski, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 878.

Proskauer & Beck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 128, **1894**.
Reeser, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, S. 56, 149, 384, **1908**.
Römer, P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 705, **1900**.
Sander, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 238, **1893**.
Schumorsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 155, **1899**.
de Schweinitz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 330, **1893**.
Siebert, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 305, **1909**.
Smith, Th., Journ. experim. med., Vol. 3, 451, **1898**.
Sorgo, Zeitschr. f. Tub., Bd. 6.
Spengler, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, 90, **1903**; Bd. 51, 335, **1905**.
v. Szabóky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 651, **1907**.
Twort, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, S. 65, **1909**.
Uhlenhuth, Bericht über die 6. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte, Berlin **1909**.
Vagedes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 276, **1898**.
Weber & Taute, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 3, S. 110, **1905**.

V. Chemie der Tuberkelbacillen.

Mit dem chemischen Aufbau der Tuberkelbacillen hat man erst einige Jahre nach ihrer Entdeckung sich zu beschäftigen begonnen. Die Schwierigkeiten, die sich der Züchtung zunächst entgegenstellten, verhinderten die Gewinnung ausreichender Mengen der Bakterien. Erst die für die Herstellung des Tuberkulins von R. Koch angegebene Kultivierung auf Glyzerinbouillon ermöglichte es, die Bakterienmassen ohne Beimengung von Bestandteilen des Nährbodens und in großen Mengen zu erhalten. Der Wunsch, die für die Behandlung der Tuberkulose wichtigen Stoffe aus den Bakterienleibern darzustellen, hat ebenfalls den Anreiz dazu gegeben, sich mit ihrem chemischen Aufbau näher zu beschäftigen.

Seitdem Hammerschlag und Th. Weyl sich zuerst diesen Untersuchungen zuwandten, sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, deren Ergebnisse selbst bei Benutzung der gleichen Methoden in manchen Beziehungen nicht unwesentlich voneinander abwichen. Der Grund hierfür ist sicherlich zum Teil darin zu suchen, daß das verarbeitete Material ungleich war. Die einen benutzten frische Bakterienkörper von nicht zu alten Kulturen, die anderen den Filterrückstand von alten Bouillonkulturen, die zum Zwecke der Gewinnung des Tuberkulins mit den Bakterien zusammen auf 100^0 und darüber erhitzt und auf $^1/_{10}$ des Volumens eingedickt waren. In letzterem Falle werden natürlich die Bacillen bis zu einem gewissen Grade ausgelaugt. Es kommt hinzu, daß auch sonst die Zusammensetzung bei verschiedenen Kulturstämmen wechselt und nach den Beobachtungen Levenes von der Beschaffenheit der Nährflüssigkeit abhängig ist.

Den Wassergehalt der Tuberkelbacillen bestimmte Hammerschlag bei zwei verschiedenen Proben zu 88,7 und 83,1 Proz., im Mittel also zu 85,9 Proz.

Asche. Kresling prüfte den Aschengehalt der Tuberkelbacillen nach Trocknung auf Tonplatten bei etwa 40^0 (die Bacillen enthielten noch etwa 3—4 Proz. Wasser). Der Aschengehalt nach Verbrennen im Platintiegel betrug im Mittel 2,55 Proz.

Hammerschlag fand den Aschengehalt des in Alkohol und Aether unlöslichen Anteils der Bakterien zu 8 Proz. Die Asche der nach Extraktion mit 98-proz. Alkohol und Aether zurückbleibenden Reste des Bakterienkörpers hat nach de Schweinitz & Dorset[2] folgende

Zusammensetzung: Na_2O 13,62 Proz., K_2O 6,35 Proz., CaO 12,64 Proz., MgO 11,55 Proz., C u. Si 0,75 Proz., P_2O_5 55,23 Proz. Das Fehlen von Chlor und Sulfaten ist möglicherweise auf das vorausgegangene Auswaschen mit kochendem Wasser zu beziehen. Wichtig ist der hohe Gehalt an Phosphorsäure, die nach BAUDRAN[2] als Glyzerinphosphorsäure an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium gebunden vorhanden sein soll. In einer späteren Arbeit fanden DE SCHWEINITZ & DORSET[3] den Aschengehalt verschiedener Typen von Tuberkelbacillen schwankend zwischen 2,31 und 3,96 Proz., den Gehalt an Phosphorsäure in der Asche zwischen 55 und 74,38 Proz. Allerdings waren diese Kulturen gewonnen auf Flüssigkeiten, die besonders reich an Phosphaten waren.

v. BEHRING[2] teilt von ZINCKE ausgeführte Aschenanalysen der Bovovaccinbacillen mit. Die Aschenmenge betrug 6,91 Proz., in einem zweiten Falle 7,3 Proz. Die Asche reagierte alkalisch, enthielt viel Kalium, Natrium und Phosphorsäure, ferner Salzsäure und Schwefelsäure. Der in Wasser unlösliche Aschenteil bestand aus Calciumkarbonat, Calciumphosphat, Magnesiumphosphat und unbedeutenden Spuren von Eisen. Magnesiumphosphat und Calciumphosphat zusammen machten 4,2 Proz. der Asche aus.

Eine Gegenüberstellung des Aschengehalts der glyzerinfreien Fleischpeptonbouillon und der Tuberkelbacillen ergab folgendes Bild (nach Bestimmungen von KRAUSS und SIEBERT):

A. Asche der Bouillon. Aschengehalt = 28,26 Proz. des Trockenrückstandes. Die Asche enthält:		B. Asche der Vakuum-Tb. 1. Aschengehalt = 7,52 Proz. der bei 110° getrockneten Tuberkelbacillen. Die Asche enthält:	
Cl	= 43,98 Proz.	Cl	= 6,60 Proz.
PO_4	= 8,57 „	PO_4	= 51,25 „
SO_4	= 2,25 „	SO_4	= 0,84 „
SiO_2	= 0,26 „	SiO_2	= 0,19 „
Na	= 29,69 „	Na	= 9,18 „
K	= 14,69 „	K	= 26,55 „
Mg	= 0,41 „	Mg	= 3,22 „
Ca	= 0,15 „	Ca	= 2,17 „

Es wird also Calcium und Magnesium, sowie Phosphor und Kalium im Zellleib der Bacillen aufgespeichert.

Durch fettlösende Flüssigkeiten extrahierbare Stoffe. Ein hohes Interesse beanspruchen die in Alkohol, Aether und anderen Extraktionsmitteln löslichen Bestandteile des Bacillenleibes.

HAMMERSCHLAG bestimmte die in Alkohol-Aether löslichen Stoffe zu 27,2 Proz. im Mittel, ARONSON[1] zu 20—25 Proz., DE GIAXA zu 35,2 bis 40,4 Proz., LEVENE zu 31,56 Proz. RUPPEL erhielt je nach dem Alter der Kultur im Minimum 8—10 Proz., in Maximum 25—26 Proz.; KLEBS extrahierte mit Aether 20,5 Proz., bei nachfolgender Benzolbehandlung noch 1,14 Proz. „Fett". DE SCHWEINITZ & DORSET[1, 3] konnten mit Aether, Alkohol und Chloroform im Minimum 19,46 Proz., im Maximum 37,41 Proz. der bei 60° getrockneten Bacillenmasse extrahieren. KRESLING erzielte die größte Ausbeute bei Extraktion mit Chloroform (ca. 36 Proz.); es folgten Benzol mit 34,31 Proz., Aether mit 30,75 Proz. und Alkohol mit 24,76 Proz. Bei Anwendung von Alkohol, Aether und Chloroform nacheinander wurden im Mittel 38,95 Proz. fettartige Substanzen er-

halten. Auclair & Paris[1] behandelten die im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Tuberkelbacillen mit Petroläther, Alkohol, Aether und Chloroform und gewannen so 33,826 Proz. der Bakterienmasse an fettähnlichen Körpern.

Baudran[1] bestimmte die Menge des Tuberkelbacillenfettes zu 36 bis 44 Proz.

Nach Cantacuzène gelingt die restlose Entfernung der fettähnlichen Bestandteile am besten mit Methylalkohol und Petroläther. Aronson[2], der früher einen mit Salzsäure versetzten Alkohol benützte, empfiehlt in neuerer Zeit das Trichloräthylen, das er im zugeschmolzenen Rohr bei 37° im Schüttelapparat auf die Bakterien einwirken ließ.

Deycke[2] extrahierte mit salzsaurem Alkohol oder mit Benzaldehyd ein Neutralfett, das er Tuberkulonastin nennt.

de Schweinitz & Dorset[1] wiesen nach der Verseifung durch Destillation unter Ansäuern mit Schwefelsäure das Vorhandensein von Spuren flüchtiger und größerer Mengen nicht flüchtiger Fettsäuren nach, die sie als Palmitinsäure, Arachinsäure und Laurinsäure auffassen.

Die mit den obengenannten fettlösenden Flüssigkeiten extrahierbaren Substanzen beanspruchen ein besonderes Interesse, weil sie zu der spezifischen Färbbarkeit der Bakterien in Beziehung stehen. Klebs fand, daß die von ihm als Fett angesehenen extrahierten Stoffe die spezifische Farbreaktion genau wie die unbehandelten Tuberkelbacillen gaben, während die von ihnen befreiten Bacillen die Säurefestigkeit eingebüßt hatten.

R. Koch konnte in Gemeinschaft mit Proskauer eine in kaltem Alkohol lösliche Fettsäure aus Tuberkelbacillen gewinnen, die säurefest war. Als eigentlicher Träger der Säurefestigkeit bezeichnete er jedoch eine in kaltem Alkohol unlösliche, dagegen in siedendem Alkohol und Aether lösliche Substanz, die nach ihm zu den ungesättigten Fettsäuren gehört. Aronson[1] wies nach, daß diese mit Aether extrahierbare Substanz ein echtes Wachs ist. Er stellte nämlich fest, daß bei der Behandlung dieses Stoffes mit kochender alkoholischer Kalilauge ganz wie bei der Verseifung der Wachse ein unlöslicher Anteil zurückblieb. Dieser bestand aus einem mit dem Cholesterin nicht identischen höheren Fettalkohol, der sich bei Färbung mit Karbolfuchsin als säure-alkoholfest erwies. Die Angaben Aronsons wurden von Ruppel[1,2] bestätigt, der in den Extrakten neben freien Fettsäuren und Neutralfetten schwer verseifbare, scheinbar aus Fettsäureestern höherer Alkohole (wahrscheinlich Cerylalkohol [$C_{27}H_{56}O$] und Myricylalkohol [$C_{30}H_{62}O$]) bestehende Verbindungen fand.

Nach Kresling enthält die Fettmasse 14,38 Proz. freie Fettsäuren und 77,25 Proz. eines Gemisches von Neutralfetten mit Fettsäureestern und Alkoholen sowie 8,37 Proz. in Wasser lösliche Stoffe. Ihr Schmelzpunkt lag bei 46°, ihre Asche enthielt beträchtliche Mengen Phosphorsäure, die für das Vorhandensein von Lecithin sprachen. Auch Cholesterin ließ sich nachweisen. Die aus den Fettsäureestern abgeschiedenen Alkohole (vom Schmelzpunkt 43,5 bis 44° C) betrugen 39,1 Proz. der Fettmasse.

Bulloch & Macleod isolierten den Alkohol aus der Wachsmasse in Form eines weißen flockigen Pulvers und erkannten ihn nach der Färbung mit Karbolfuchsin als säure-alkoholfest, während die aus dem Wachs abgeschiedenen Fettsäuren diese Eigenschaft vermissen ließen.

Als einen Alkohol der aliphatischen Reihe fassen auch Dorset & Emery den nicht verseifbaren Anteil des Aetherextraktes auf und machen ihn gleichfalls für das färberische Verhalten der Tuberkelbacillen verantwortlich.

Fontes konnte mittels Xylol Wachs extrahieren, unter dessen Bestandteilen sich ein von Cholesterin, Isocholesterin und Phytosterin verschiedener Alkohol befand. Die mit Xylol, 95-proz. Alkohol, Aether und Chloroform extrahierten Bacillen erwiesen sich bei Färbung mit Ziehlscher Lösung und nachfolgender Behandlung mit Salpetersäure 1:3 noch gefärbt; allerdings erschienen sie feiner und granulierter.

Die Hauptmenge des Tuberkelwachses soll nach Aronson nicht in den Leibern der Bacillen liegen, sondern als ein Sekretionsprodukt zwischen ihnen. Er wird zu dieser Annahme geführt durch die Tatsache, daß in gefärbten Präparaten aus Reinkulturen die Bacillen rote zusammenhängende Massen bilden. Demnach wäre also die Kittsubstanz Kochs als sezernierte Wachsmasse zu deuten.

Während somit die meisten Beobachter darin übereinstimmen, daß die wachsähnlichen Bestandteile der Tuberkelbacillenleiber für ihre färberischen Eigentümlichkeiten verantwortlich zu machen sind und vieles dafür spricht, daß ihre Säurealkoholfestigkeit entsprechend der Beobachtung Aronsons u. A. dem höheren Alkohol zuzuschreiben ist, der mit Fettsäuren zu dem wachsartigen Körper vereinigt ist, stehen einzelne Forscher auf einem anderen Standpunkt.

Auclair & Paris[1] gelang es zwar auch, wie oben erwähnt, die beschriebenen Substanzen mit Alkohol, Aether und Chloroform zu extrahieren, sie sahen aber die Säurealkoholfestigkeit der Bacillenleiber auch nach Entfernung dieser Stoffe fortbestehen. Sie sind daher der Meinung, daß die Säurefestigkeit nicht von einem einzelnen Bestandteil abhängt, sondern sowohl dem Wachs wie den Proteinen und der Cellulose, allerdings in verschiedenem Grade, zukommt. Die Ursache hierfür sehen sie in der chemischen Zusammensetzung dieser Substanzen und dann in dem Umstand, daß sie sich in einem Zustande außerordentlicher Dichtigkeit im Bacillenkörper befinden. Daher sollen sowohl Farbstoffe wie Entfärbungsmittel so schwer eindringen.

Deycke erblickt in den freien Fettsäuren die eigentlichen Träger der Säurefestigkeit. Das Neutralfett ist an der Entstehung des eigentümlichen färberischen Verhaltens beteiligt, indem es dem Eindringen des Farbstoffs Widerstand entgegensetzt.

Ciaccio findet insofern einen Unterschied zwischen dem färberischen Verhalten der Fettsäuren und dem der Tuberkelbacillen, als die letzteren nicht wie die ersteren verdünnte basische Anilinfarben annehmen. Er konnte ferner Tuberkelbacillen, die eine Stunde in Alkoholäther, 8 Stunden in Xylol und dann $1/2$ Stunde in absolutem Alkohol behandelt waren, nicht mehr mit Sudan III, dagegen noch nach Ziehl färben.

Kalter Alkohol entzieht den Bacillen nach Ruppel[1] einen roten Farbstoff, der in den Bacillen als Chromogen enthalten ist und bei Berührung mit Luft während der Alkoholextraktion seine Farbe gewinnt. Der obstartige Geruch der Tuberkelbacillenkulturen soll nach Hammerschlag von einem Alkohol, nach de Schweinitz & Dorset[1] von dem Glycerid einer flüchtigen Fettsäure herrühren. Nach Baudran[1] handelt es sich um ein Hydrat des Cholesterins.

Eiweißkörper. Das Studium der im Zellleib der Tuberkelbacillen vorhandenen Eiweißkörper wird erschwert durch den Widerstand, den die fett- und wachsähnlichen Stoffe dem Eindringen eiweißlösender Flüssigkeiten entgegensetzen. Zwar gelang es R. Koch durch starke Alkalien die Bacillen aufzulösen, aber nicht ohne tiefgreifende Veränderungen ihrer Bestandteile. Die gleiche Wirkung besitzt das von Much benutzte Neurin, das dank seinen stark alkalischen Eigenschaften (F. Jessen & L. Rabinowitsch, Aronson[2]) die Tuberkelbacillen bei der Temperatur von 56° zu lösen vermag.

Besser eignen sich die entfetteten Bacillen zur Gewinnung der Proteinstoffe. Hammerschlag entzog ihnen mit 1-proz. Kalilauge einen Eiweißkörper, der nach dem Ansäuern mit Essigsäure durch Ammoniumsulfat gefällt wurde und die Xanthoprotein-, Millonsche und Biuretreaktion gab. Th. Weyl fällte aus den Alkaliextrakten der auf Glyzerinagar gewachsenen Tuberkelbacillen mit Essigsäure eine Substanz, die er als ein Mucin ansprach und Toxomucin nannte. Ruppel[2] (s. unten) hält sie für ein Gemenge von Nukleoproteiden, stellte aber in dem Filtrat des Essigsäureniederschlags aus einem Auszug der Bacillen mit kalter, $^1/_2$—1-proz. Sodalösung die Anwesenheit einer Substanz fest, die beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren ein Kohlehydrat abspalten ließ und die er der Klasse der Pflanzenschleime zurechnen möchte.

v. Hofmann bestimmte den Eiweißgehalt der Tuberkelbacillen zu 25 Proz. Mit Wasser, 1 Prom. Salzsäure, 2 Prom. Kalilauge in der Kälte oder bei Siedehitze extrahierte er ein Gemisch von sechs verschiedenen Eiweißkörpern. Nach Klebs wird der größte Teil des Inhalts der Tuberkelbacillen von Nuklein gebildet. Nach Behandlung der nach Alkohol-Aetherextraktion übrig bleibenden Bacillenreste mit Pepsinsalzsäure wurde der nicht verdaute Rest in alkalischen Flüssigkeiten gelöst und mit Alkohol eine Substanz gefällt, die 8—9 Proz. Phosphor enthielt.

Die Verarbeitung der Tuberkelbacillen auf eiweißartige Stoffe wird sehr erleichtert durch die von R. Koch[2] angewandte Methode der mechanischen Zertrümmerung. Es gelang ihm durch anhaltendes Verreiben im Achatmörser die vorher gut getrockneten Bacillen so gründlich zu zerkleinern, daß färbbare Bacillen nur noch in wenigen Exemplaren nachweisbar waren. Die so vorbereiteten Bakterienmassen ließen sich mit destilliertem Wasser extrahieren und dienten ihm zur Herstellung immunisierender Präparate.

Nach Ruppel[1,2] erhält man aus den zertrümmerten Bacillen durch Extraktion mit Wasser zwei chemisch charakterisierbare Substanzen, nämlich ein mit Essigsäure fällbares Nukleoprotein (Tuberkulosamin) und eine Nukleinsäure, die von ihm als Tuberkulinsäure bezeichnet wurde. Die letztere ist phosphorhaltig, fällt genuine Eiweißstoffe, gibt selbst die Eiweißreaktionen nicht und ist schwefelfrei, verhält

sich demnach wie Nukleinsäuren anderer Herkunft. Ihr Phosphorgehalt beträgt 9,2—9,4 Proz., sie zerfällt beim Kochen auf dem Wasserbade in Nukleinbasen (reichlich Guanin, wenig Xanthin und Adenin) und eine phosphorhaltige Säure, die Tuberkulo-Thyminsäure. Durch die Tuberkulinsäure ist nach v. BEHRING die Tuberkulinwirkung bedingt, und zwar nach den Untersuchungen KITAJIMAS dank ihrer Thyminsäuregruppe. Nach Auslaugung der Tuberkelbacillen mit Wasser gewann RUPPEL durch Behandlung mit verdünntem Alkali ein Nukleoproteid. BAUDRAN[1] sah durch Behandlung mit 1-proz. Salzsäure bei 50^0 während 8—10 Tagen 50—60 Proz. „albuminoide" Stoffe in Lösung gehen. AUCLAIR & PARIS[2] entzogen den entfetteten Bacillen durch konzentrierte Essigsäure ein von ihnen Bacillokasein genanntes Nukleoproteid, das in Wasser und Neutralsalzen unlöslich war, löslich in Mineralsäuren und kaustischen Alkalien (unter Zersetzung), ohne Zersetzung löslich in konzentrierter Essigsäure und in alkalisch reagierenden Karbonaten und Phosphaten. Aus den alkalischen Lösungen wird sie durch Neutralisation vollkommen, aus sauren unvollkommen ausgefällt. Die Siedehitze vermag die Lösungen nicht zu koagulieren. Nach Trocknung ist die Substanz sehr schwer löslich, selbst in konzentrierter Essigsäure, mit der sie gelatiniert. Aus nicht entfetteten Bacillen ist die gleiche Substanz durch schwach alkalische Lösungen von Neutralsalzen ausziehbar und kann aus diesen durch verdünnte Essigsäure gefällt werden. Sie war säurefest, aber nicht sehr alkoholfest bei der Färbung nach ZIEHL.

K o h l e h y d r a t e. Aus den Restbacillen, die nach der Extraktion mit Alkohol-Aether zurückbleiben, lassen sich Körper gewinnen, die als Kohlehydrate aufzufassen sind. Schon HAMMERSCHLAG wies in den Rückständen nach der Extraktion mit Alkohol-Aether und nach Behandlung mit 1-proz. Kalilauge zwecks Entfernung der Eiweißkörper eine Substanz nach, die in konzentrierter Schwefelsäure unter Bildung eines alkalische Kupferlösung reduzierenden Körpers löslich war. Er faßt sie als Cellulose auf. Nach NISHIMURA soll es sich um Hemicellulose handeln. Als Hydrocellulose bezeichnen AUCLAIR & PARIS[1] die Kittsubstanz (ROB. KOCH), die nach ihrer Beobachtung bei der Behandlung mit Schwefelsäure und Jodlösung eine blaue Farbe annimmt. Sie lassen die Möglichkeit offen, daß es sich um eine stickstoffhaltige Pseudocellulose handelt.

RUPPEL[1,2] fand, daß die graubraun gefärbten Rückstände, die nach der Behandlung der trocknen Bacillenleiber mit den verschiedensten Lösungsmitteln übrigbleiben, zwar die MILLONsche Reaktion liefern, aber überwiegend aus mineralischen Stoffen bestehen. Bei Behandlung mit starken Mineralsäuren erhielt er Lösungen, die Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzierten. Verdünnte Säuren bei Kochhitze oder bei 150—200^0 unter Druck angewandt, ferner SCHWEITZERS Reagens zur Lösung der Cellulose vermochten ihnen jedoch lösliche Stoffe nicht oder nur in Spuren zu entziehen. Er faßt die Bestandteile der Bacillenrückstände daher als „Proteïnoïde" auf, ähnlich dem Keratin, dem Chitin oder dem Fibroin der Seide.

Den stickstoffhaltigen Kohlehydraten, speziell den Chitinen, zählt auch HELBING diese Substanzen zu, weil die chitinhaltigen Tänieneier dieselbe Farbreaktion geben wie die Tuberkelbacillen. BENDIX gewann

aus dem ganzen Bakterienleib nach Behandlung mit 5-proz. Salzsäure in der Wärme eine reduzierende Substanz, deren Osazon dargestellt wurde und sie als Pentose charakterisierte. Er nimmt an, daß die Pentose aus dem Nukleoproteid der Bacillen abgespalten wurde.

Nach Baudran[1] ist in den Tuberkelbacillen eine Cellulose enthalten, die sich in Mischungen von gleichen Teilen Zinkchlorür und Salzsäure löst und die Jodzinkreaktion gibt. Bei der Behandlung mit Calciumpermanganat in der Wärme von 36^0 wurde sie langsam zersetzt unter Bildung von Butter- und Essigsäure. Ihre Menge betrug 3,6—5,5 Proz.

Während wir durch die beschriebenen Untersuchungen über die Bestandteile der Tuberkelbacillenzelle bis zu einem gewissen Grade unterrichtet sind, ist unsere Kenntnis von den Veränderungen, die der Nährboden in chemischer Hinsicht erleidet, noch sehr lückenhaft. Kühne versuchte zwar die Zusammensetzung des Tuberkulins zu vergleichen mit einer eingedickten Fleischbrühe, die nicht mit Tuberkelbacillen beimpft, im übrigen aber ebenso behandelt war, wie es für die Herstellung des Tuberkulins geschieht. Es gelang ihm jedoch nicht, für das Wachstum der Tuberkelbacillen charakteristische Bestandteile zu ermitteln. Ebensowenig vermochte Ruppel ein typisches und charakteristisches Stoffwechselprodukt der Tuberkelbacillen aus ihren Kulturflüssigkeiten zu isolieren.

Hammerschlag untersuchte eine aus Pepton, Salzen und Traubenzucker hergestellte Nährlösung, auf der Tuberkelbacillen gewachsen waren, ohne Erfolg auf Milchsäure. Er stellte überhaupt nur einen geringen Verbrauch an Traubenzucker fest, jedenfalls nicht einen solchen, den er als Vergärung hätte ansprechen können.

Nach den Angaben von Strauss hat Bouveault beobachtet, daß Kreatin und Kreatinin nach der Wucherung der Tuberkelbacillen aus der Nährlösung verschwunden waren. Sarkosin, Gelatine, Pepton fanden sich in unveränderter Menge wieder. Der Zucker wurde fast intakt gefunden, das Glyzerin dagegen war angegriffen worden.

Worauf die von Th. Smith festgestellte Reaktionsänderung der Tuberkelbacillen-Bouillonkulturen (s. S. 454, 460) beruht, ist anscheinend noch nicht untersucht worden. Sie verläuft nach den Beobachtungen von Smith anders bei Gegenwart als bei Abwesenheit von Glyzerin. Die chemische Natur der durch Zersetzung des Glyzerins gebildeten Substanzen ist ebensowenig bekannt wie die Körper, die die Reaktionsänderungen in der Milch (S. 426) bedingen.

Erwähnenswert ist die Beobachtung von Griffith, daß die Lackmusglyzerinmilch durch das Wachstum der Tuberkelbacillen völlig entfärbt werden kann (Sauerstoffverbrauch), ihre Farbe aber allmählich wiedergewinnt, wenn die Kölbchen aus dem Brutschrank entfernt und bei Zimmertemperatur hingestellt werden. Ein fettspaltendes Ferment will Carrière in älteren Tuberkelbacillenkulturen festgestellt haben. Nach Baudran[1] enthalten die Tuberkelbacillen eine „Anaeroxydase".

Literatur.

[1] Aronson, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 22.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.
[1] Auclair & Paris, Arch. méd. exp., T. 19, 129, **1907**.
[2] — — Arch. méd. exp., T. 20, 737, **1908**.

[1] Baudran, Compt. rend. aacd. d. sc., T. 142, 657, 1906.
[2] — Ebenda, 1910, p. 1200.
[1] v. Behring, Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 25.
[2] — Behringwerk Mitteil., H. 2, S. 82, 1907.
Bendix, Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 18.
Bulloch & Macleod, Journ. of Hyg., Vol. 4, 1904.
Cantacuzène, Ann. Inst. Past., 1905, S. 699.
Carrière, Compt. rend. soc. Biol., 1901, Nr. 11.
Ciaccio, Compt. rend. soc. de Biol., 1906.
[1] Deycke, Lepra; Biblioth. internat., 1907; Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 89.
[2] — Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 633.
Dorset & Emery, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 363, 1906.
Fontes, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 317, 1909.
de Giaxa, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 670, 1900.
Griffith, Royal comm. on Tub., 2nd int. rep., Append., Vol. 3, 85, 1907.
Hammerschlag, Centralbl. f. klin. Med., 1891, S. 9.
Helbing, Deutsche med. Wochenschr., 1900, S. 133.
v. Hofmann, Wien. klin. Wochenschr., 1894.
Jessen, F., & Rabinowitsch, L., Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 454, 1910.
Kitashima, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, 727, 1903.
Klebs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 499, 1896.
[1] Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 1189.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 209.
Kresling, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1200, 1901.
Kühne, W., Zeitschr. f. Biol., Bd. 30, 221, 1893.
Levene, Journ. med. research., 1901, p. 135.
Much, Münch. med. Wochenschr., 1911, S. 597.
Nishimura, Arch. f. Hyg., Bd. 21, S. 52, 1894.
[1] Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, 218, 1898.
[2] — Die Proteine; Beitr. z. exp. Therap., H. 4, S. 88, 1900.
[1] de Schweinitz & Dorset, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 707, 1898.
[2] — — Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 993, 1901.
[3] — — 20. ann. rep. bureau anim. industry, 1904, p. 99.
Smith, Th., Journ. med. research, Vol. 13, 253, 1905.
Strauss, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
Weyl, Th., Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 256.

VI. Gifte der Tuberkelbacillen.

Endotoxine (Somatine v. Behrings). In den Leibern der Tuberkelbacillen lassen sich durch Injektion von Aufschwemmungen lebender oder abgetöteter Bacillen bei Versuchstieren und bei Menschen giftige Stoffe nachweisen, die eine lokale und eine allgemeine Wirkung auf den Körper entfalten.

Die lokale Wirkung besteht nach subkutaner Injektion in dem Auftreten von lebhaften Entzündungserscheinungen mit nachfolgender Bildung eines Eiterherdes. R. Koch[1] sah nach Injektion von verriebenen und in Wasser aufgeschwemmten toten Tuberkelbacillen im Unterhautzellgewebe von Meerschweinchen Eiterherde entstehen, die frei von lebenden Bakterien waren, und zwar war es gleichgültig, ob die Tuberkelbacillen durch längeres Erwärmen auf niedrige Wärmegrade oder kurze Einwirkung der Siedehitze oder durch Chemikalien getötet waren. In F. Klemperers Versuchen mit Einspritzung von Aufschwemmungen lebender Rindertuberkelbacillen unter die Haut bei Menschen zeigte sich wiederholt die gleiche chemotaktische Wirkung.

Die Endotoxine bewirken, daß lokale Reizerscheinungen und Eiterungen sich stets einstellen, wenn man lebende Tuberkelbacillen Tieren unter die Haut bringt, auch dann, wenn man Tiere zu den

Versuchen benutzt, die für die betreffenden Tuberkelbacillen wenig oder gar nicht empfänglich sind, wie z. B. Tuberkelbacillen des Typus humanus oder gallinaceus bei Rindern (vgl. S. 463, 468).

Nach intravenöser Einspritzung bei Kaninchen äußert sich der Einfluß der in den toten Leibern enthaltenen Stoffe durch das Auftreten von tuberkelähnlichen Zellwucherungen in den Lungen, wenn eine hinreichend dicke Aufschwemmung zur Anwendung kam, (Prudden & Hodenpyl, Strauss & Gamaleïa, Grancher & Ledoux-Lebard, Vissmann, Kostenitsch, Masur & Kockel, Krompecher, Kelber, Engelhardt.) Daß diese mit der Bildung von Riesenzellen einhergehenden Knötchen verkäsen können, wurde von Strauss & Gamaleïa, sowie Krompecher beobachtet; andere Autoren bestreiten diese Möglichkeit entschieden. Vielleicht sind die Unterschiede der Versuchsergebnisse darauf zurückzuführen, daß die verschiedenen Stämme verschiedene Giftigkeit besitzen.

Nach Baumgarten kommt den Tuberkelbacillen neben der chemischen eine mechanische Wirkung (Fremdkörperwirkung) zu.

Auch nach trachealer Injektion toter Tuberkelbacillen bilden sich bei Kaninchen Herde in den Lungen, die epithelioide und Riesenzellen enthalten (Prudden, Abel). Als Wirkung der Endotoxine fassen Kossel, Weber & Heuss die entzündlichen Veränderungen auf, die sich nach Inhalation größerer Mengen von humanen Tuberkelbacillen bei den sonst für diesen Typus nicht empfänglichen Rindern in den Lungen finden.

Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen nach der Einverleibung toter Tuberkelbacillen bestehen in der Entwickelung von Marasmus mit degenerativen Veränderungen in den inneren Organen. Maffucci hat zuerst auf diese chronischen Vergiftungen aufmerksam gemacht. Nach Injektion von toten Geflügeltuberkulosebacillen in das Hühnerei beobachtete er Kachexie bei dem sich entwickelnden Hühnchen, ebenso bei Meerschweinchen, denen er abgetötete Bacillen der Geflügeltuberkulose unter die Haut gespritzt hatte. Je nach der einverleibten Menge erfolgte der Tod der Meerschweinchen an Marasmus in 14 Tagen bis 6 Monaten; es ließ sich eine starke Zerstörung der roten Blutkörperchen nachweisen.

Strauss & Gamaleïa sahen nach intravenöser Injektion von Emulsionen, in denen menschliche Tuberkelbacillen sehr fein verteilt waren, bei Kaninchen und Meerschweinchen in 3—4 Wochen den Tod an fortschreitender Kachexie eintreten.

Das den Marasmus verursachende Gift wird nach Aronson selbst durch Erhitzen der getrockneten Bacillen auf 105—110^0 nicht zerstört; 1—2 cg so vorbehandelte Bakterienleiber töteten Meerschweinchen in 3—6 Wochen unter Auftreten von hochgradiger Abmagerung, starker Anämie und Albuminurie.

Die Entfettung der Bakterienleiber mit Methylalkohol und Petroläther läßt ihre Giftigkeit unberührt (Cantacuzène). Derselbe Autor beobachtete Auftreten von Eosinophilie bei den mit entfetteten Bacillen infizierten Tieren, wie schon vorher v. Behring[1], der diese Erscheinung auf oxyphile Bestandteile des Bakterienleibes zurückführte. (Vgl. auch den Schlußbericht der englischen Tuberkulosekommission Appendix, Vol. 5, 1911.)

Toxine in der Kulturflüssigkeit (Lytine v. Behrings). Die von Bakterienkörpern durch bakteriendichte Filter getrennten Kulturflüssigkeiten riefen in den Versuchen von Strauss & Gamaleïa bei gesunden Meerschweinchen und Kaninchen außer vorübergehender Gewichtsabnahme keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Marmorek will die Tuberkelbacillen zur Ausscheidung eines löslichen Giftstoffes dadurch gebracht haben, daß er sie in glyzerinhaltiger Leberbouillon unter Zusatz von leukotoxischem Serum züchtete. Das Bouillonfiltrat erwies sich für gesunde Tiere stärker giftig als für tuberkulöse (5—10 ccm tödliche Menge bei subkutaner Einspritzung bei Meerschweinchen und Kaninchen) und diente ihm zur Gewinnung eines antitoxischen Serums.

Maragliano erhielt durch Einengung der durch Chamberlandfilter von den Bakterienleibern befreiten Bouillonkulturen im Vakuum bei 30° eine Flüssigkeit, die gesunde Meerschweinchen in der Menge von 1 ccm unter Temperaturherabsetzung tötete. Im Gegensatze zu den giftigen Stoffen der Bakterienleiber wurde ihre Wirkung durch Erhitzen auf 100° aufgehoben. Er unterscheidet die hitzeempfindlichen „Toxalbumine" der Kulturflüssigkeit von den hitzebeständigen „Toxoproteïden" der Bakterienleiber. Auch Köppen schreibt diesen beiden Stoffen eine verschiedene Konstitution zu.

Durch Einengen des Kulturfiltrats im Vakuum, wiederholte Umfällung mit Alkoholäther, Dialyse zur Entfernung von Peptonen und Salzen, Ausfällung mit Alkohol und Trocknung gewann Calmette eine für gesunde Meerschweinchen bei intracerebraler Injektion akut toxische Substanz.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist zu schließen, daß von den Tuberkelbacillen bei ihrem Wachstum auch lösliche Toxine an die Kulturflüssigkeit abgegeben werden, daß aber im wesentlichen die Bakterienleiber Endotoxine enthalten, die eine spezifische Wirkung entfalten.

Die Eigenart der Tuberkelbacillengifte wird jedoch erst in ihrem ganzen Umfange erkannt, wenn man sie nicht auf gesunde, sondern auf tuberkulöse Tiere einwirken läßt.

Die Beobachtung des verschiedenen Verhaltens gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen gegenüber den Endotoxinen der Tuberkelbacillen führte R. Koch[1,2] auf die Entdeckung des Tuberkulins.

Tuberkulin. Den grundlegenden Versuch zu der höchst bedeutsamen Entdeckung der Tuberkulinwirkung schildert R. Koch folgendermaßen:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfung auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten und zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Fär-

bung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5—1 ccm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbacillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens.

Von dieser Beobachtung ausgehend ermittelte R. Koch, daß abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbacillen, nachdem sie verrieben und in Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen nur eine lokale Eiterung erzeugen, dagegen schon in geringen Mengen tuberkulöse Meerschweinchen töten, je nach der Dosis in 6—48 Stunden. Bei noch kleineren Mengen dagegen wurde durch wiederholte Injektionen der Zustand des tuberkulösen Tieres günstig beeinflußt, indem die ulzerierende Impfwunde sich verkleinerte und schließlich vernarbte, während die geschwollenen Lymphdrüsen zurückgingen.

In der Annahme, daß diese Wirkung von einer löslichen Substanz ausgehe, die durch die Körperflüssigkeiten aus den toten Bakterienleibern ausgelaugt werde, versuchte Koch, diesen Stoff aus den Tuberkelbacillen zu extrahieren. Ursprünglich übergoß er zu diesem Zweck die von Glyzerinagar gesammelten Tuberkelbacillen mit 4-proz. Glyzerinlösung, dampfte die Mischung auf den zehnten Teil ein und befreite sie durch Filtrieren von den Bakterienleibern. Später ging er wegen der besseren Ausbeute folgendermaßen vor:

Darstellung des Tuberkulins nach R. Koch. 100 ccm fassende Kölbchen mit flachem Boden werden zur Hälfte mit der Flüssigkeit gefüllt (Kalbfleischbrühe unter Zusatz von 1 Proz. Pepton und 4—5 Proz. Glyzerin). Die Bouillon wird so beimpft, daß ein kleines Stück der Aussaatkultur auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt, und darauf bei etwa 38° gehalten. Nach 6—8 Wochen langem Wachstum werden die Kulturen auf dem Wasserbade auf den zehnten Teil ihres ursprünglichen Volums eingedampft und die eingedickte Flüssigkeit zur Entfernung der extrahierten Bakterienleiber durch ein Ton- oder Kieselgurfilter geschickt. Das fertige Tuberkulin (Alttuberkulin) ist klar, etwas dickflüssig, von bräunlicher Farbe.

Das ursprüngliche Kochsche Verfahren findet mit meist geringfügigen Abänderungen auch heute noch Anwendung. Von manchen werden die Bouillonkulturen vor der Einengung auf dem Wasserbade durch Erhitzen im strömenden Dampf während einer halben oder ganzen Stunde abgetötet. (Ueber die Darstellung vgl. auch Reeser, Römer.)

Die Wirkung des Tuberkulins äußert sich bei tuberkulösen Meerschweinchen, die etwa 4 Wochen vorher mit tuberkulösem Material infiziert worden sind, bei subkutaner Injektion von 0,1 bis 0,3 ccm in einer akut tödlichen Vergiftung innerhalb 6—24 Stunden. Bei Tieren, die 8—10 Wochen vorher infiziert wurden, genügen nach Koch[2] schon 0,01 ccm, um den Tod herbeizuführen. Die Sektion der Tiere ergibt an der Injektionsstelle und in ihrer Umgebung starke Gefäßinjektion, an der auch die benachbarten Lymphdrüsen teilnehmen. An der Oberfläche der Milz und Leber

lassen sich außer den tuberkulösen Herden zahlreiche punkt- bis hanfkorngroße, schwärzlichrote Flecken erkennen, die ganz wie Ekchymosen aussehen. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergibt sich, daß es sich nicht um Blutextravasate handelt, sondern daß die Kapillaren in der nächsten Umgebung der tuberkulösen Herde mit Blut gefüllt und enorm erweitert sind. Nur ausnahmsweise findet man Blutaustritt in das Gewebe. Die Lungen sind in ähnlicher Weise, nur nicht so auffallend verändert. Der Dünndarm ist stark und gleichmäßig gerötet. Am regelmäßigsten findet man die hämorrhagienähnlichen Flecken der Leberoberfläche bei Tieren, die 4—5 Wochen vorher geimpft sind und noch nicht sehr ausgedehnte nekrotische Herde aufweisen.

Koch[2] stellte schon damals durch Probeinjektionen an tuberkulösen Meerschweinchen fest, daß ein Teil der wirksamen Stoffe während des Wachstums der Kulturen in die Kulturflüssigkeit übergeht. Von Denys ist das Filtrat der Bouillonkulturen später zur Anwendung am Menschen empfohlen worden (bouillon filtré).

Der tuberkulöse Mensch reagiert auf die Einspritzung von relativ sehr geringen Mengen Tuberkulin (1—$^1/_{10}$ mg) unter die Haut mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Reizerscheinungen an der Injektionsstelle, mit Fieber und mit Hyperämie der tuberkulösen Herde (Herdreaktion). Gesunde Menschen vertragen, wie namentlich an sicher tuberkulosefreien Säuglingen festgestellt wurde, die subkutane Injektion der gleichen Menge Tuberkulin ohne Folgeerscheinungen. Die Beobachtung örtlicher Reizerscheinungen an der Stelle der Einverleibung des Tuberkulins hat zur kutanen (v. Pirquet), perkutanen (Moro), intrakutanen (Mendel, Moussu & Mantoux, Römer), conjunctivalen (Wolff-Eisner, Calmette) Anwendung des Mittels geführt.

Die Giftigkeit des Tuberkulins schwankt bei verschiedenen Präparaten in gewissen Grenzen. Virulentere Kulturen liefern stärkere Tuberkuline (Römer). Kanda fand das Tuberkulin aus Rindertuberkelbacillen stärker wirksam als das aus menschlichen Kulturstämmen und daher für die Diagnose der Rindertuberkulose zweckmäßiger und zuverlässiger. Spengler schreibt dem Perlsuchttuberkulin eine weniger giftige Wirkung auf den tuberkulösen Menschen zu, im Gegensatz zu Penrose, der es stärker wirksam fand. Weber & Dieterlen konnten einen Unterschied zwischen beiden Tuberkulinen an Rindern nicht feststellen, sofern es sich um Präparate handelte, deren Giftwert, am Meerschweinchen geprüft, übereinstimmte. Ebenso übte die Herkunft des Tuberkelbacillenstammes, mit dem die Tiere infiziert waren, am Meerschweinchen keinen Einfluß aus. Die Giftigkeit der Präparate schwankte sowohl bei Tuberkulin aus Perlsuchtbacillen wie bei solchem aus humanen Stämmen zwischen 0,02 und 0,4 als tödlicher Dosis für Meerschweinchen. Tuberkulin aus Geflügeltuberkelbacillen erwies sich nach Weber & Bofinger in Uebereinstimmung mit den Angaben früherer Beobachter weniger wirksam als das aus Säugetiertuberkelbacillen hergestellte Präparat.

Die wirksamen Stoffe im Tuberkulin sind sehr haltbar und daher tritt eine Abschwächung des unverdünnten Präparates selbst bei längerer Aufbewahrung nicht ein. Da aber die verschiedenen Präparate, wie erwähnt, von vornherein nicht gleichwertig sind,

so ist eine Prüfung der Giftigkeit erforderlich. Diese stößt auf Schwierigkeiten, weil sie nur bei tuberkulösen Tieren vorgenommen werden kann. Ein Vorschlag v. Lingelsheims, die Prüfung von Tuberkulosegiften an gesunden Meerschweinchen durch intracerebrale Injektion vorzunehmen, weil bei dieser Art der Einverleibung schon weit kleinere Mengen tödlich wirken, als von der Unterhaut aus, ist nach Neufeld für die Prüfung des Tuberkulins nicht zu verwerten. Die Messung der Temperatursteigerung, die nach Kasparek auch bei gesunden Meerschweinchen auf Tuberkulininjektion eintreten sollte, kann man, wie Dönitz nachwies, als brauchbaren Maßstab für die Giftigkeit gleichfalls nicht betrachten. Daher wird die staatliche Prüfung in Deutschland durch subkutane Injektion an Meerschweinchen vorgenommen, die mit einer abgewogenen Menge (0,5 mg) Bacillen von einer 12—14-tägigen Bouillonkultur, in Kochsalzlösung verrieben, vor etwa 3 Wochen subkutan infiziert worden sind und bei denen die Gewichtsabnahme zeigt, daß sich eine Tuberkulose entwickelt hat. Und zwar wird in einer Versuchsreihe ein Standardtuberkulin, in einer zweiten das zu prüfende Präparat in Mengen von 0,05—0,3 ccm subkutan injiziert und die tödliche Dosis bestimmt (Otto).

Durch Ausfällung mit Alkohol läßt sich aus dem Tuberkulin ein Niederschlag gewinnen, der hauptsächlich aus Albumosen und Peptonen besteht und dem die wirksamen Stoffe anhaften (R. Koch[2]). Ruppel hat aus eingedickten Bouillonkulturfiltraten durch Alkoholfällung Trockentuberkuline hergestellt, die größtenteils aus Deuteroalbumose bestanden.

Daß jedoch diese aus dem Nährboden stammenden Albumosen nicht für die spezifischen Reaktionserscheinungen verantwortlich zu machen sind, geht am klarsten daraus hervor, daß man durch Züchtung auf eiweißfreien Nährböden ein „albumosefreies Tuberkulin“ (Jochmann & Möller) darstellen kann (vgl. S. 428). Dieses Präparat entfaltet die gleichen Wirkungen wie das Alttuberkulin.

Darstellung. Albumosefreies Tuberkulin wird gewonnen, indem man Tuberkelbacillen des Typus humanus auf einer Nährflüssigkeit züchtet, die als einzige Stickstoffquelle Asparagin enthält. Nach 2 Monate langem Aufenthalt der Kulturen bei 37° wird die während dieser Zeit auf etwa den vierten Teil eingedunstete Flüssigkeit durch mehrfache Filtration von den Bakterien befreit, mit 0,5 Proz. Karbolsäure versetzt und nach einiger Zeit benutzt (Tuberkulin A. F.). Verfährt man bei der Herstellung des albumosefreien Tuberkulins ebenso wie beim Alttuberkulin, d. h. dampft man bei höherer Temperatur auf $^1/_{10}$ des Volumens ein, so erhält man ein Präparat, das den gleichen Giftwert wie Alttuberkulin besitzt.

Das „albumosefreie Tuberkulin“ enthält nach Jochmann & Möllers Eiweißstoffe, die von den Tuberkelbacillen herstammen und Träger der spezifischen Wirkung sind.

Außer der ursprünglichen Extraktionsmethode R. Kochs, die zur Herstellung des Alttuberkulins führte, sind eine Reihe anderer Verfahren versucht worden, um den Tuberkelbacillenleibern ihre wirksamen Stoffe zu entziehen, so z. B. Auskochen mit Wasser (Maragliano), Extraktion mit $^1/_{10}$-Normalnatronlauge — als T. A. bezeichnet (R. Koch[3]) —, Zerreiben der getrockneten Tuberkelbacillen

und Extraktion mit destilliertem Wasser — durch Ausschleudern Gewinnung einer weißlichen opaleszierenden Flüssigkeit (T. O.) und eines Bodensatzes, der nach Trocknung abermals im Mörser zerrieben und mit destilliertem Wasser behandelt wurde (T. R.) — (R. Koch[3]). Das letztere Präparat enthält im Kubikzentimeter etwa 10 mg fester Substanz; zur Tötung eines tuberkulösen Meerschweinchens genügten 2 mg (auf feste Substanz berechnet), beim tuberkulösen Menschen rief unter Umständen schon $^1/_{500}$ mg eine Reaktion hervor.

Landmann extrahierte die Tuberkelbacillen mit Wasser unter Zusatz von Kochsalz und Glyzerin bei verschiedenen Temperaturen von 40° beginnend bis zu 100°, vereinigte die Auszüge und dickte sie im Vakuum bei 37° ein. 0,1 ccm der Lösung war tödlich für gesunde Meerschweinchen. Durch Zusatz des ebenfalls bei niedriger Temperatur eingeengten Kulturfiltrates erhielt er das in der Menge von 1 Kubikzentimeter tötende „Tuberkulol", das beim Erhitzen an Wirksamkeit einbüßte, also nicht hitzebeständige Giftstoffe enthielt.

Endlich stellte R. Koch[4] noch ein Präparat aus den zu feinem Staub zerriebenen Tuberkelbacillen durch Extraktion mit der 200-fachen Menge eines 50-proz. Glyzerinwassers her. Die Aufschwemmung der pulverisierten Tuberkelbacillen in dem Glyzerinwasser bleibt einige Tage stehen und wird dann von dem Bodensatz abgegossen. 1 ccm der Lösung entspricht 5 mg der pulverisierten Bacillen (Bacillenemulsion Neutuberkulin Koch). Noch $^1/_{2000}$ ccm (entsprechend 0,0025 mg) Bacillensubstanz kann Temperatursteigerungen beim tuberkulösen Menschen hervorrufen, meist sind aber größere Mengen dazu erforderlich. Die Einspritzung dieser Substanz ruft bei Tieren (namentlich bei Ziegen und Eseln) und Menschen die Bildung von Agglutininen hervor.

Die letztgenannten Verfahren wurden ausgearbeitet, um die Bestandteile des Bacillenleibes in möglichst unverändertem Zustande für die Behandlung kranker Menschen zu erhalten.

Die Gewinnung der Bacillensubstanz in resorptionsfähigem Zustande erstrebte v. Behring[2] durch Emulsionierung von Tuberkelbacillen, die mit Chloralhydrat und Salzen vorbehandelt waren, in Wasser (Tulaselaktin).

Versuche, die Leibessubstanz zu gewinnen, stellten ferner Buchner und Hahn an. Sie preßten mit der hydraulischen Presse bei 400—500 Atmosphären Druck die vorher mit Quarz und Kieselgur zerriebenen Tuberkelbacillen nach Zusatz von Wasser aus und gewannen so das „Tuberkuloplasmin". Dasselbe besteht aus einer klaren gelblichen Flüssigkeit, die viel gerinnbares Eiweiß enthält und die Eigenschaften eines hydrolytischen Fermentes besitzt. Tuberkulöse Tiere reagieren darauf mit Fiebersteigerung.

Die Bemühungen, die chemische Natur der Tuberkelbacillentoxine zu ergründen, an denen sich namentlich v. Behring[2] und seine Mitarbeiter Ruppel & Römer beteiligt haben, haben zu einem abschließenden Ergebnis bisher noch nicht geführt (vgl. den Abschnitt V).

Literatur.

Abel, Deutsche med. Wochenschr., **1892**, S. 482.
Aronson, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 22.
Baumgarten, Lehrbuch der pathog. Mikroorganismen. Leipzig, S. Hirzel, **1911**.

[1] v. Behring, Internat. Tub.-Kongr., Paris 1905.
[2] — Behringwerk-Mitteilungen, Heft 2, 1907.
v. Behring, Römer, Ruppel, Beitr. zur experim. Therapie, Bd. 5, 1902.
Cantacuzène, Ann. de l'inst. Pasteur, 1905, p. 699.
Denys, Le bouillon filtré du bacille de la tub. Paris 1905.
Dönitz, W., Klin. Jahrb., Bd. 7, 1898.
Engelhardt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 244, 1902.
Grancher & Ledoux-Lebard, Arch. de méd. expér., 1892, p. 25.
Hahn, Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 48.
Jochmann & Möllers, Deutsche med. Wochenschr., 1910, 2141; 1911, 126; 1911, 1297.
Kanda, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 47, 202, 1904.
Kasparek, Wien. klin. Wochenschr., 1. Juli 1897.
Kelber, Arb. a. d. Gebiete d. pathol. Anatomie, herausgegeben von Baumgarten, Bd. 2, H. 3, 1899.
Klemperer, F., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, 241, 1905.
[1] Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 101.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 43.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 209.
[4] — Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 829.
Kossel, Weber & Heuss, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 3, S. 30, 1905.
Kostenitsch, Arch. de méd. expér., 1893, p. 1.
Krompecher, Ann. de l'inst. Pasteur, 1900, p. 723.
Landmann, Hyg. Rundschau, 1900, S. 363.
v. Lingelsheim, Deutsche med. Wochenschr., 1898, S. 583.
Maffucci, Centralbl. der allgem. Pathol., 1890, S. 825.
Maragliano, Presse médicale, 1896; Berl. klin. Wochenschr., 1899, S. 385.
Marmorek, Berl. klin. Wochenschr., 1903.
Masur & Kockel, Zieglers Beiträge, Bd. 16, 1895.
Matthes, Arch. f. klin. Mediz., Bd. 54, 1895.
Neufeld, Deutsche med. Wochenschr., 1899, S. 203.
Otto, Klin. Jahrbuch, Bd. 13, 1904.
Penrose, Journ. of Tuberc., Vol. 4, Nr. 4, 1902.
Prudden & Hodenpyl, New York. med. Journ., Juni 1891.
Prudden, New York. med. Journ., Dec. 1891.
Reeser, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, S. 56 und 149, 1908.
Römer, P., Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. von Kraus-Levaditi, Bd. 1, 1063, 1907.
Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, 218, 1898.
Spengler, Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1129.
Strauss, La tuberculose et son bacille. Paris 1895, p. 245.
Strauss & Gamaleia, Arch. de méd. expér., 1891, p. 705.
Vissmann, Virch. Arch., Bd. 129, 163, 1892.
Weber & Dieterlen, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 10, S. 217, 1910.
Weber & Bofinger, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, S. 98, 1904.

VII. Biologie.

Die Kenntnis der biologischen Eigentümlichkeiten eines Krankheitserregers hat nicht nur wissenschaftliches Interesse, sondern ist auch von der größten Bedeutung für die Auswahl der gegen ihn gerichteten Bekämpfungsmaßnahmen. Gerade der Tuberkelbacillus zeigt in mancher Beziehung ein von anderen Bakterien abweichendes Verhalten. Vor allen Dingen muß die Frage beantwortet werden, ob die aus dem kranken Organismus ausgeschiedenen Krankheitskeime auch in der Außenwelt geeignete Bedingungen für ihre Vermehrung oder wenigstens ihre Erhaltung finden.

Der Vermehrung der Tuberkelbacillen außerhalb des Körpers empfänglicher Tiere stellt sich zunächst sein langsames Wachstum hindernd entgegen. Er erliegt schon aus diesem Grunde leicht dem Wettbewerb mit anderen schneller wachsenden Kleinlebewesen. Auf künstlichen Nährböden und bei geeigneter Temperatur können zwar

neben den Kolonien anderer Bakterien auch solche des Tuberkelbacillus gut gedeihen. Jedoch ist hierfür Vorbedingung, daß die anderen Kolonien nicht in allzu großer Zahl vorhanden sind, so daß sie räumlich von denen des Tuberkulosekeims getrennt bleiben und daß der Nährboden durch die Begleitbakterien nicht zu tiefgreifende Veränderungen erfährt. Abgesehen aber von derartigen künstlichen Kulturen werden in der Außenwelt schnell wachsende Bakterien stets den Tuberkelbacillus überwuchern und ihn so an der Vermehrung hindern.

Diese Ueberwucherung wird noch dadurch erleichtert, daß der Tuberkelbacillus nicht nur an das Nährmaterial gewisse nicht leicht erfüllbare Anforderungen stellt, sondern daß auch eine der Körpertemperatur naheliegende Wärme Vorbedingung für seine Vermehrung ist. Sein Temperaturoptimum liegt bei 37—38°. Frühere Angaben, daß er eine Wachstumsbreite zwischen 30 und 45° besitze, sind darauf zurückzuführen, daß zu den betreffenden Versuchen Kulturen der Hühnertuberkulosebacillen benutzt wurden, die in der Tat noch bei 43—45° gedeihen und auch bei Temperaturen unter der Körperwärme wachsen. R. Koch[1] fand bei den Säugetiertuberkelbacillen bei 42° innerhalb von 3 Wochen keine Vermehrung, bei 30° ist sie nach ihm eine sehr geringe und hört zwischen 28 und 29° vollständig auf. C. Fraenkel konnte allerdings durch allmähliche Erniedrigung der Brutwärme während mehrerer Jahre die Tuberkelbacillen an das Wachstum bei 28, 26, 24 und schließlich bei 20° gewöhnen. Aber es dauerte bei diesen niedrigen Wärmegraden 6 Wochen, bis das Wachstum mit dem Auge erkennbar und etwa 3 Monate, bis es soweit vorgeschritten war, wie bei 37° in 3 Wochen. Auch bei Kulturen, die bis dahin bei 37° gezüchtet waren, nach der Ueberimpfung auf frisches Glyzerinserum aber bei Zimmertemperatur gehalten wurden, konnte er Vermehrung der ausgesäten Keime feststellen. Allerdings gelang der Versuch nicht bei allen Kulturstämmen und das Wachstum war spärlicher und kümmerlicher als nach allmählicher Angewöhnung. Eine Einbuße an Pathogenität erlitten die betreffenden Kulturen nicht.

Auch durch Verimpfung auf Kaltblüter hat man die Tuberkelbacillen der Warmblüter an das Wachstum bei niederen Temperaturen zu gewöhnen versucht, ohne damit Erfolge erzielt zu haben (vgl. S. 474). Ob im Körper der Kaltblüter gelegentlich, ebenso wie in den Kulturröhrchen C. Fraenkels, eine Vermehrung vorübergehend einsetzen kann, ist unentschieden. Die meisten Autoren sahen sie langsam zugrunde gehen, Bertarelli & Bocchia glauben eine Vermehrung im Körper des Goldfisches festgestellt zu haben.

Praktisch brauchen wir also mit einer Vermehrung der Tuberkelbacillen außerhalb des Warmblüterorganismus unter den natürlichen Verhältnissen der Außenwelt nicht zu rechnen.

Außer von der Temperatur und dem Nährboden ist das Wachstum der Tuberkelbacillen abhängig von der Sauerstoffzufuhr. Wie schon oben erwähnt, erfolgt in der Tiefe von Nährflüssigkeiten nur sehr langsame und kümmerliche Vermehrung, selbst bei der günstigsten Brutwärme. Auch dieses Sauerstoffbedürfnis ist der Entwickelung unter den natürlichen Bedingungen der Außenwelt zuweilen hinderlich.

Wie bei anderen nicht sporentragenden Bakterien erlischt die Lebensfähigkeit des Tuberkelbacillus selbst unter den günstigen Bedingungen des vor Eintrocknung geschützten Kulturröhrchens allmählich von selbst. Zuerst versagt das Wachstum bei der Uebertragung auf frischen Nährboden, dann auch bei Verimpfung auf Tiere. Schon nach wenigen Monaten kann die Weiterzüchtung auf Schwierigkeiten stoßen, nach einem halben Jahr lassen sich Kulturen von Glyzerinserum meist nicht mehr mit Erfolg überimpfen. Nur ausnahmsweise kann die Uebertragung auf Tiere noch nach 11 Monaten zu einem positiven Ergebnis führen (Tsukiyama). Beobachtungen von Moriya zeigen jedoch, daß die Lebensfähigkeit noch länger anhalten kann, aber nur, wenn die Kulturen bei Bruttemperatur aufgehoben werden. Er fand menschliche Tuberkelbacillen in einem Falle noch nach 2 Jahren mit Erfolg auf Nährböden und Tiere übertragbar, ebenso Hühnertuberkulosebacillen, deren längere Haltbarkeit in Kulturen schon Maffucci betonte. Rindertuberkelbacillen fand er noch nach 6 Monaten, nicht mehr nach 9 Monaten lebensfähig. Nach Moriya halten sich im allgemeinen Glyzerinagarkulturen besser als Serumkulturen, während nach Cornet das Umgekehrte der Fall sein soll. A. S. Griffith & F. Griffith konnten eine Kultur von Rindertuberkelbacillen auf Eiernährböden noch nach 597 Tagen mit Erfolg weiterzüchten.

Jedenfalls geht aus den meisten Beobachtungen hervor, daß die Tuberkelbacillen nur ausnahmsweise eine so hochgradige Lebenszähigkeit aufweisen und meist schon nach wenigen Monaten abgestorben sind. Es empfiehlt sich daher, ihre Kulturen etwa alle 4—6 Wochen zu überimpfen, wenn man sie sicher fortzüchten will.

Am wichtigsten ist die Feststellung der Lebensdauer für Tuberkelbacillen, die mit Sekreten des kranken Körpers in die Außenwelt gelangen. Zahlreich sind die Versuche über ihre Haltbarkeit im Sputum. Die Einwirkungen, denen entleertes Sputum ausgesetzt ist, beeinflussen in hohem Maße die Lebensdauer der in ihm enthaltenen Keime.

Der Einfluß des Eintrocknens ist von besonderem Interesse, da getrocknetes Sputum, dem Staube beigemengt, nach den Untersuchungen Cornets noch eine hohe Infektiosität entfalten kann. Unter natürlichen Bedingungen wird sich dem Einfluß des Trocknens meist in mehr oder weniger hohem Maße auch die Wirkung des Sonnenlichts oder des diffusen Tageslichtes hinzugesellen. Endlich ist nicht gleichgültig, an welchen Stoffen der eingetrocknete Auswurf haftet und wie dick die Schicht ist.

Die Ergebnisse der in dieser Richtung angestellten Versuche schwanken daher erheblich. Die ersten systematischen, von Schill & Fischer vorgenommenen Versuche zeigten, daß an Glasplatten getrocknetes, bei Zimmertemperatur aufbewahrtes Sputum noch nach 226 Tagen, wenn auch nur vereinzelte, ansteckungstüchtige Tuberkelbacillen enthielt. Spätere Untersucher stellten teils eine kürzere (Sormani, Sawitzki), teils eine längere Haltbarkeit (de Toma) fest.

Abwechselndes Trocknen und Anfeuchten tötet die Tuberkelbacillen nach Malassez & Vignal schon innerhalb von 12 Tagen. Je feiner die bacillenbeladenen Teilchen sind, um so eher sterben die Keime ab. So sah Kirstein sie im flugfähigen Sputumstaub zwischen

4 und 7 Tagen, in flugfähigen Kleiderfasern zwischen 5 und 10 Tagen und in flugfähigem Straßenstaub zwischen 3 und 8 Tagen absterben. Wenig länger, nämlich 8—14 Tage, hielten sich Tuberkelbacillen in Aktenstaub, die mit feinsten tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen infiziert worden war.

Den Einfluß des Lichtes erkannte R. Koch[2] als sehr erheblich. Wenige Minuten bis höchstens einige Stunden lange Einwirkung direkten Sonnenlichtes genügten, je nach der Dicke der Schicht, in der sich die Tuberkelbacillen befanden, zu ihrer Abtötung. Kulturen der Tuberkelbacillen, die dem diffusen Tageslicht in der Nähe des Fensters ausgesetzt waren, starben in 5—7 Tagen ab. Sawitzky fand dagegen an Leinwand angetrocknetes Sputum nach wochenlanger Einwirkung des direkten und zerstreuten Tageslichtes noch infektiös, nach $2^1/_2$ Monaten nicht mehr virulent. Sorgfältige Untersuchungen hierüber hat in neuerer Zeit A. Treskinskaja angestellt, in deren Arbeit die bisherigen Versuche nebst Literaturangaben zusammengestellt sind. Sie fand die Wirkung des Sonnenlichtes stärker im Mai und August als im Februar und konnte feststellen, daß im Sommer die in möglichst dünner Schicht an Glasplatten angetrockneten Tuberkelbacillen am Meeresufer in 5 Stunden, in der Höhe von 1560 Metern in 3 Stunden abgestorben waren. Das zerstreute Tageslicht braucht die doppelte Zeit zur Vernichtung der Virulenz.

Der Fäulnis können die Tuberkelbacillen unter Umständen beträchtliche Zeit widerstehen, trotzdem ihre Vermehrung in faulenden Flüssigkeiten aus den oben erwähnten Gründen ausgeschlossen erscheint. Auch hier spielen die Versuchsbedingungen eine erhebliche Rolle. Während Baumgarten schon nach mehrtägigem Kontakt mit Fäulnisprozessen die Virulenz herabgesetzt und schließlich auch vernichtet sah, fanden Schill & Fischer gefaultes Sputum nach 6 Wochen noch infektiös und Musehold stellte sie als virulent, wenn auch in abgeschwächtem Grade, noch nach $6^1/_2$ Monate langem Aufenthalt in Kanaljauche fest. Mit Jauche auf einen mit Radieschen besetzten Boden verbracht, widerstanden sie den verschiedensten Witterungseinflüssen monatelang. Ebenso wies Musehold sie in virulentem Zustande in den Schlammabsetzungen des Rieselfelds einer Lungenheilstätte nach. Aehnliche Erfahrungen machte A. Moeller.

Beerdigte Kadaver von tuberkulösen Kaninchen prüfte Petri auf das Vorhandensein lebender Tuberkelbacillen. Je nach der Einsargung im Holz- oder Zinksarg waren sie nach 1 Monat 5 Tagen oder 3 Monaten 6 Tagen noch virulent. Die mit Leichenflüssigkeit durchtränkte Leinwandumhüllung der Kadaver enthielt nur bis zum 22. oder 35. Tage lebende Tuberkulosekeime. Klein fand sie in beerdigten Meerschweinchenkadavern nach 7—10 Wochen stets abgestorben. Die längste Haltbarkeit (167 Tage) stellten Cadéac & Malet bei beerdigten Leichenteilen fest. Sicherlich spielt die Größe der Kadaver für die Haltbarkeit eine gewisse Rolle.

Die Hitze wirkt je nach der Beschaffenheit des infektiösen Materials in verschiedenem Grade abtötend.

Bei Verwendung in Wasser aufgeschwemmter Kulturbacillen fanden Grancher & Ledoux-Lebard Menschentuberkelbacillen bei 60° nach 15 Minuten, bei 70° nach 1 Minute abgestorben, Vogeltuberkelbacillen

bei 60° nach 10 und 15 Minuten noch virulent, nach 20 Minuten abgetötet.

Smith sah in destilliertem Wasser, Kochsalzlösung, Bouillon, Milch aufgeschwemmte Tuberkelbacillen bei 60° in 15—20 Minuten absterben. Bonhoff konnte mit 20 Minuten auf 60 und 70° erhitzten Bouillonkulturen Tiere nicht mehr infizieren. Yersin erwiesen sich feuchte Kulturen und Milzsaft (Hühnertuberkulose) nach 10 Minuten langer Erhitzung auf 70° als abgestorben. 1 Stunde und 6 Stunden auf 60° erhitztes Sputum fand Forster[1] nicht mehr virulent, ebenso Schill & Fischer den 15 Minuten und Bofinger den 10 Minuten im strömenden Dampf behandelten Auswurf. 5 Minuten langes Kochen tötet nach Schill & Fischer die Bacillen im Sputum sicher ab. Nach Forster[2] gehen die Tuberkelbacillen zugrunde bei 55° in 4 Stunden, bei 60° in 1 Stunde, bei 65° in 15 Minuten, bei 70° in 10 Minuten, bei 80° in 5, bei 90° in 2, bei 95° in 1 Minute, bei 100° sofort nach Erreichung der Siedehitze.

Ueber ihre Widerstandsfähigkeit in Milch stimmen die Angaben nicht ganz überein. Zum Teil mag hieran die von Th. Smith beobachtete Erscheinung schuld sein, daß Tuberkelbacillen, die in der beim Erhitzen der Milch entstehenden Oberflächenhaut eingeschlossen sind, der Abtötung leichter entgehen.

Ausgedehnte Versuche über den bei Milch erforderlichen Hitzegrad stammen namentlich von Forster[3], der eine Erhitzung der Milch im Wasserbade auf 65° während 15 Minuten auch bei Milch eutertuberkulöser Kühe ausreichend fand. Voraussetzung ist allerdings, daß die mit Milch gefüllten Flaschen vollständig unter Wasser getaucht sind. Beck erkannte ein halbstündiges Erhitzen größerer Mengen Milch in offenen Gefäßen auf 80° nicht als ausreichend, ebensowenig einmaliges Aufwallen der Milch. Erst 3 Minuten langes Kochen genügte, um die Tuberkelbacillen sicher abzutöten. Van der Sluis und Basenau verlangen Erhitzung auf 80° während einer Stunde. Für Rahm empfiehlt Herr 2 Minuten langes Erhitzen auf 85°. Die Art der Erhitzung der Milch ist nach den vorliegenden Arbeiten jedenfalls als sehr wesentlich für den Erfolg anzusehen.

Die Abtötung der Tuberkelbacillen im Fleisch ist ebenso wie die anderer Bakterien von der Art der Zubereitung abhängig. Im gut gekochten Fleisch sind die Bacillen abgestorben, in ungenügend durchgebratenen Stücken können sie am Leben bleiben (Toussaint, Bouley, Galtier).

Die trockene Hitze schädigt natürlich die Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen nicht in gleichem Maße wie das Erhitzen in Flüssigkeiten. Getrocknetes Sputum behielt bei der Erhitzung im Trockenschrank auf 100° in den Versuchen von Schill & Fischer nach 15 und 30 Minuten, in einem Falle sogar noch nach 60 Minuten seine Infektiosität. (Vgl. Grancher & Ledoux-Lebard.)

Niedrige Kältegrade vermögen die Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen nicht zu vernichten (Galtier, Cornet, Eichhorn).

Ergeben somit die bisher mitgeteilten Versuche, daß Tuberkelbacillen sich der Hitze gegenüber nicht wesentlich anders verhalten als andere vegetative Bakterienformen, so erweisen sie sich den chemischen Desinfektionsmitteln gegenüber im allgemeinen als widerstandsfähiger.

Diese Tatsache findet ihre Erklärung in der schützenden Wirkung der fettähnlichen Bestandteile ihres Zellleibes, die dem Eindringen von wäßrigen Lösungen hinderlich ist.

Namentlich die im Sputum eingeschlossenen Bacillen sind durch chemische Desinfektionsmittel schwer zu vernichten, da obendrein die Beschaffenheit des Auswurfes ungünstige Bedingungen schafft. Die ersten Versuche über ihre Vernichtung im Sputum durch Chemikalien stammen von Schill & Fischer. Alcohol absolutus wirkte nach 24 Stunden unsicher, Sublimatlösung 1:1000 und 1:500 tötete in dieser Zeit nicht ab, dagegen 5-proz. Karbolsäurelösung.

Aus Bofingers sorgfältiger Arbeit ist dagegen ersichtlich, daß 5-proz. Karbolsäurelösung nach 24 Stunden noch nicht sicher abtötet. 5-proz. Kresolseifenlösung wirkte nach 24 Stunden noch nicht, dagegen nach 48 Stunden, 10-proz. Kresolseifenlösung nach 24 Stunden, ebenso 10-proz. Kresolschwefelsäurelösung, 2-proz. Kresolessigsäurelösung, 1-prom. Sublimatlösung. Stärkere Wirkung entfalteten 5-proz. Formalinlösung (Abtötung nach 12 Stunden), Natrium und Kalium hypochlorosum (Abtötung nach 6 Stunden), sowie roher Holzessig (von Goriansky empfohlen), der zuweilen schon nach 3 Stunden Abtötung herbeigeführt hatte, allerdings bei zähem Auswurf noch nach 6 Stunden versagte. (Literatur über frühere Versuche bei Bofinger.)

Thom und Roepke suchten die schleimlösende Wirkung der Alkalien zu verwerten, um das Sputum aufzuschließen und die Bacillen dem Desinficiens zugänglicher zu machen. Ersterer benutzte Kresolpräparate, letzterer stark alkalische Sublimatlysoform- und Karbollysoformlösungen. Immerhin war ein Erfolg erst nach Verlauf von 12—24 Stunden bei Thom, nach 8 Stunden bei Roepke erreicht.

Laubenheimer tötete mit 5-proz. Lösung von m-Xylenol in dioxystearinsaurem Kali Tuberkelbacillen im Sputum in 3 Stunden, mit 5-proz. Lösung von Chlor-m-Kresol in sulforicinolsaurem Kali in 8 Stunden, dagegen mit 10-proz. Lysollösung erst in mehr als 12—24 Stunden.

Beachtenswert ist die Tatsache, daß Formaldehyd sowohl in Lösungen wie in Gasform auf Tuberkelbacillen in Flüssigkeiten und in eingetrocknetem Zustande schwächer wirkt als auf andere Bakterien (vgl. den Abschnitt „Desinfektionslehre“).

Von anderen Chemikalien, deren Einwirkung auf Tuberkelbacillen geprüft wurde, seien genannt schweflige Säure (Vallin, Thoinot), Salicylsäure 1:50, Wasserstoffsuperoxyd, Bromwasser, Kreosot (Parrot & Martin), absoluter Alkohol, Aether, Thymol, Naphthol, Borsäure (Yersin), Eukalyptusöl (Cavagnis), Terpentin, Bromäthyl, Milchsäure, Kampfer (Sormani & Brugnatelli), Chlorkalk (Musehold) u. a. m.

Die entwickelungshemmende Wirkung prüfte P. Villemin u. a. von $^1/_{100}$ Kaliumjodid, $^1/_{1000}$ und $^1/_{5000}$ Kieselfluorwasserstoffsäure, $^1/_{800}$ Kieselfluorkalium, $^1/_{900}$ arsenige Säure, $^1/_{900}$ Borsäure, Ammoniakdämpfen, mit dem Ergebnis völliger Wachstumshemmung. Verlangsamung trat ein bei Zusatz von Terpentin, Benzin, Nitrobenzol, Terpen. Kreosot- und Toluoldämpfe hindern das Wachstum nicht merklich. Eine große Anzahl von Substanzen prüfte auch R. Koch[2] auf Entwickelungshemmung. Er fand in geringen Mengen hemmend: eine Anzahl ätherischer Oele, b-Naphthylamin, Para-

toluidin, Xylidin, Teerfarben, wie Fuchsin, Gentianaviolett, Methylenblau, Chinolingelb, Anilingelb, Auramin, Quecksilberdämpfe, Silber- und Goldverbindungen. Allen Substanzen überlegen erwiesen sich Cyan-Goldverbindungen, die schon in einer Verdünnung von 1 zu 2 Millionen das Wachstum hemmten.

Jodoform erwies sich P. Villemin nur als mäßig wachstumshindernd, wenn er es fein pulverisiert dem Nährboden hinzufügte. Stchégoloff setzte Glyzerinbouillon 5 Proz. Jodoform zu und brachte Tuberkelbacillen auf die Oberfläche des Nährbodens. Wachstum erfolgte nicht, sondern schon nach 2 Tagen erwiesen sich die Tuberkelbacillen als abgestorben. Behring sah Wachstum völlig ausbleiben, wenn er Jodoform dem erstarrten Glyzerinserum hinzufügte. Zusatz von $^1/_2$ Proz. Chinolinrhodanat zum Glyzerinserum erkannten Treupel und Edinger als entwickelungshemmend.

Literatur.

Basenau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, 74, **1910**.
Baumgarten, Patholog. Mykologie, **1890**, S. 548.
Beck, M., Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, **1900**.
Bertarelli & Bocchia, Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 385, **1910**.
Bofinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, 114, **1903**.
Bonhoff, Hyg. Rundschau, **1892**, S. 1009.
Bouley, La nature vivante de la contagion. Paris **1884**, p. 217.
Cadéac & Malet, Revue de méd., **1887**, Nr. 7; Centralbl. f. med. Wissensch., Bd. 26, 264, **1888**.
Cavagnis, Atti d. reale istituto Venez. d. scienze, Vol. 4, p. 1127 u. 1547.
[1] Cornet, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 191, **1888**; Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 11—12; Wien. med. Wochenschr., **1898**, S. 1610; Berl. med. Ges., 16. Mai **1898**.
[2] — Die Tuberkulose. Wien **1907**.
Edinger & Treupel, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 39.
Eichhorn, Inaug.-Dissert. Jena, **1894**.
[1] Forster, Hygien. Rundschau, **1892**, S. 869.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 417, **1909**.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, S. 78, **1910**.
Fraenkel, C., Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 18.
[1] Galtier, Congrès de la tub., **1888**, p. 78.
[2] — Compt. rend. acad. sc., T. 105, 231, **1887**.
Goriansky, Thèse de St. Pétersbourg, **1894**; Semaine méd., **1895**, p. 36; Revue d'hyg., **1895**, p. 256.
Grancher & Ledoux-Lebard, Arch. de méd. expér., **1892**, p. 1.
Griffith, A. S., & F., Sec. Inter. Rep. Royal Comm. Tub., Part 2, Appendix, Vol. 3, p. 5, **1907**.
Herr, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 182, **1901**.
Kirstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 186, **1905**.
Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 743, **1899**.
[1] Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
[2] — Ueber bakteriologische Forschung. Berlin, Hirschwald, **1890**.
Laubenheimer, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Wien und Berlin **1909**.
Malassez & Vignal, Compt. rend. soc. Biol., T. 19, 366, **1883**.
Moeller, A., Zeitschr. f. Tuberkulose usw., Bd. 2, **1901**.
Moriya, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 480, **1909**.
Musehold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12, 56, **1900**.
Parrot & Martin, Revue de méd., **1883**, p. 809.
Petri, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 3, H. 1; Deutsche med. Wochenschr., **1892**, S. 414.
Roepke, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1903**.
Sawitzky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 153, **1892**.
Schill & Fischer, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 131, **1884**.
van der Sluis, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 378, **1909**.

SMITH, TH., Journ. exper. med., Vol. 4, 217, 1899.
SORMANI, Giorn. soc. ital. d'igiene, Vol. 8, Nr. 5—6; Ann. univ. di medic. 1884.
SORMANI & BRUGNATELLI, Ann. univers. d. med., 1885.
STCHÉGOLEFF, Arch. méd. expérim., T. 6, 813, 1894.
STRAUS, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
THOINOT, Ann. inst. Pasteur, 1890, p. 500.
THOM, Sitzungsber. Niederrh. Ges. f. Natur- u. Heilk. Bonn, 1902.
DE TOMA, Ann. di medic., 1886, Juli.
TOUSSAINT, Compt. rend. acad. sc., T. 93, 281, 1881.
TRESKINSKAJA, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 681, 1910.
TSUKIYAMA, Inaug.-Dissert. Gießen, 1908.
VALLIN, Revue d'hyg., 1883, p. 89.
VILLEMIN, P., Thèse de Paris, 1888; vgl. STRAUS, S. 224.
YERSIN, Ann. inst. Pasteur, 1888, p. 60.

VIII. Unterscheidung der bei Menschen und Tieren vorkommenden Tuberkuloseerreger.

Nachdem VILLEMIN 1865 durch das Tierexperiment den Beweis geliefert hatte, daß die Tuberkulose eine übertragbare Krankheit ist, wurde sehr bald die Frage aufgeworfen, ob die bei Rindern weitverbreitete Perlsucht mit der Tuberkulose des Menschen identisch sei oder nicht.

In der Zeit vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus bildeten Tierversuche und die anatomisch-histologische Untersuchung die einzige Möglichkeit der Bearbeitung dieser Frage. VILLEMIN selbst trat für die Identität ein auf Grund seiner Beobachtung, daß die bei Kaninchen durch Einimpfung tuberkulösen und perlsüchtigen Materials erhaltenen Veränderungen miteinander übereinstimmten. VIRCHOW [1], [2] dagegen betonte die grobanatomischen Unterschiede sowie den verschiedenen Verlauf der nekrobiotischen Vorgänge, besonders der Verkalkung, beim perlsüchtigen Rinde und tuberkulösen Menschen. GERLACH wiederum gelangte durch Fütterungsversuche an kleineren Versuchstieren, aber auch an Kälbern und Schweinen zu der Ueberzeugung, daß das Fleisch perlsüchtiger Tiere zum Genuß für Menschen untauglich und geeignet sei, Tuberkulose zu erzeugen.

Zwei Kommissionen, die von der preußischen und sächsischen Regierung eingesetzt wurden, um die Frage der Uebertragung durch Milch und Fleisch zu prüfen, kamen zu keiner endgültigen Entscheidung. SIEDAMGROTZKY erstattete den Bericht über die Arbeiten der sächsischen Kommission, VIRCHOW [2] über die der preußischen. CHAUVEAU schloß auf die Identität, weil Material von menschlicher Tuberkulose, auf das Rind verimpft, während der von ihm gewählten Beobachtungszeit die gleichen Veränderungen ergab wie Perlsuchtmaterial, ebenso KLEBS, KITT & BOLLINGER. PÜTZ dagegen berichtete, daß es ihm nicht möglich gewesen sei, die menschliche Tuberkulose auf Rinder zu übertragen.

In ein anderes Stadium trat die Frage mit der Entdeckung des Tuberkelbacillus. R. KOCH [1] hielt die Tuberkulose der Menschen und der Tiere „wegen der Identität der sie bedingenden Parasiten" für identisch. Allerdings hat er die Erreger der Hühnertuberkulose zunächst anscheinend nur auf Schnitten durch Tuberkelknoten untersucht, sie aber nicht in Kulturen isoliert, sonst wären ihm vermutlich die Unterschiede nicht entgangen, die hier zuerst zu einer Trennung von den Säugetiertuberkelbacillen führen sollten. RIVOLTA & MAFFUCCI machten 1889 und 1890 auf diese Unterschiede aufmerksam, die von KOCH [2] gleichfalls fest-

gestellt wurden. Die meisten Bakteriologen, mit Ausnahme von Hüppe, Fischel, v. Behring[2], Römer, Nocard, Arloing sowie von einigen anderen französischen Forschern schlossen sich der Anschauung an, daß die Tuberkulose des Menschen und des Geflügels verschiedenen Erregern ihre Entstehung verdanke. Anfang der 90er Jahre wurden dann auch die Uebertragungsversuche von menschlicher Tuberkulose auf Rinder wieder aufgenommen (Crookshank, Baumgarten, Bollinger). In größerem Maßstabe nahm Sidney Martin Fütterungsversuche an Kälbern mit Sputum von Schwindsüchtigen vor, aus denen er schloß, daß menschlicher Auswurf für Kälber weniger virulent sei, als Perlsuchtmaterial.

Erst als man begann, mit Reinkulturen von Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft Tierversuche anzustellen, traten Unterschiede deutlicher hervor. Nachdem Gaiser im Baumgartenschen Institut schon 1891 Reinkulturen menschlicher Herkunft ohne Erfolg auf Kälber zu übertragen versucht hatte — ein Ergebnis, das er allerdings nur auf zu geringe Virulenz der benutzten Kulturen bezog — stellten Frothingham & Dinwiddie durch ausgedehnte Versuche fest, daß Reinkulturen aus menschlicher Tuberkulose bei Rindern keine oder nur unbedeutende Veränderungen hervorriefen, während Perlsuchtkulturen die Tiere töteten oder hochgradig krank machten.

Inzwischen (1896) hatte Theobald Smith[1] in umfassender Weise vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbacillen begonnen, deren Ergebnisse er 1898 ausführlich veröffentlichte. Sie bezogen sich auf morphologische und biologische Unterschiede zwischen den Bacillen aus menschlichem Auswurf und denjenigen aus Perlsuchtmaterial, sowie auf ihre Virulenz für Meerschweinchen, Kaninchen und Rinder. Trotz der augenscheinlich bestehenden nahen Verwandtschaft zwischen den verschiedenen Kulturen hielt er die Aufstellung zweier besonderer Varietäten für gerechtfertigt, nämlich einer ausgesprochen humanen oder „Sputum"-Varietät und einer bovinen Varietät. Letztere ist nach ihm gekennzeichnet durch eine kurze, gerade Gestalt und größere Unabhängigkeit von den verändernden Einflüssen des Nährmediums, in schwierigerer Züchtbarkeit und weit größerer Pathogenität für Kaninchen, Meerschweinchen und Rinder. Immerhin bilden nach Th. Smith die Säugetiertuberkelbacillen eine in sich ziemlich geschlossene Gruppe im Vergleich zu den Vogeltuberkelbacillen. Hinsichtlich der praktischen Bedeutung dieser Unterschiede vertrat er die Anschauung, daß der „menschliche" Bacillus unfähig sei, im Rinderkörper festen Fuß zu fassen, sprach aber die Vermutung aus, daß der „bovine" Bacillus vermöge seiner stärkeren Pathogenität auf den Menschen übergehen könne.

Th. Smiths Untersuchungen fanden zunächst nicht die Beachtung, die sie wegen ihrer Gründlichkeit und Tragweite verdient hätten, wohl deshalb, weil er nur mit Vorsicht die Ausblicke andeutete, die sie auf die Prophylaxe und Therapie der Tuberkulose eröffneten. Es blieb R. Koch[3, 4] vorbehalten, die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Frage der Beziehungen zwischen menschlicher und tierischer Tuberkulose zu lenken, die in den Vordergrund der experimentellen Tuberkuloseforschung trat, nachdem er auf dem Tuberkulosekongreß in London 1901 über seine gemeinsam mit Schütz[6] angestellten Versuche berichtet hatte. Zahlreiche Experimente an Schafen, Schweinen und Kälbern mit Reinkulturen der Erreger aus

menschlicher Tuberkulose einerseits, aus Rinderperlsucht andererseits hatten ihn zu der Ueberzeugung geführt, daß die menschliche Krankheit von derjenigen der Rinder verschieden ist und auf das Rind nicht übertragen werden kann. Die Verimpfung von Reinkulturen auf Rinder war für ihn das Mittel, um zu entscheiden, ob die Erkrankung eines Menschen auf Infektion aus menschlicher oder tierischer Quelle beruhte. Bis dahin hatte er einen Bacillenstamm mit den Eigenschaften des Perlsuchterregers beim Menschen nicht auffinden können, selbst nicht in Fällen von Tuberkulose der Verdauungsorgane, bei denen eine Ansteckung vom Rinde her durch Genuß von perlsuchtbacillenhaltiger Butter oder Milch noch am ehesten zu erwarten gewesen wäre. Er glaubte daher, vor der Ueberschätzung der Ansteckungsgefahr durch Genuß von Milch und Milchprodukten warnen zu sollen und betonte die Notwendigkeit möglichst umfangreicher Versuche mit Reinkulturen aus verschiedenen Fällen menschlicher Tuberkulose, um die Häufigkeit des Vorkommens tierischer Tuberkelbacillen beim Menschen festzustellen. Die Autorität Kochs bewirkte, daß dieser Vorschlag, den schon Smith, aber ohne durchschlagenden Erfolg, gemacht hatte, allseitige Aufnahme fand. In mehreren Ländern wurden von den Regierungen Kommissionen eingesetzt, die, mit hinreichenden Geldmitteln ausgestattet, die Bearbeitung der Frage in Angriff nahmen und eine große Zahl von Forschern trugen ein gewaltiges Material von Versuchsergebnissen zusammen.

Aus der Fülle der Versuche geht das eine klar hervor, daß nicht nur die Erreger der Vogeltuberkulose Eigenschaften besitzen, die sie von den Säugetiertuberkelbacillen unterscheiden, sondern daß auch die letzteren unter sich Verschiedenheiten aufweisen. Wie diese Unterschiede zu bewerten sind, darüber ist heute eine völlige Einigkeit noch nicht erzielt. Aber mehr und mehr bricht sich die Auffassung Bahn, daß die Trennung, vom wissenschaftlichen Standpunkt betrachtet, durchaus berechtigt ist und daß die Beziehungen zwischen tierischer und menschlicher Tuberkulose dadurch in anderem Lichte erscheinen als bisher.

I. Die Tuberkelbacillen der Säugetiere und Vögel.

A. Der Tuberkelbacillus des Typus bovinus.

Morphologische Eigentümlichkeiten. Die bovinen Tuberkelbacillen neigen auf Rinderserum zur Bildung kurzer, plumper Formen (etwa 1 μ lang); oft sind sie so kurz, daß sie wie ovale Kokken aussehen (Th. Smith[1], Vagedes, Ravenel, Wolbach & Ernst, H. Kossel[2]). Bei der Ziehlschen Färbung nehmen sie den Farbstoff gleichmäßig und stark auf und lassen sich selbst mit kaltem Karbolfuchsin verhältnismäßig leicht färben (Th. Smith[3], C. Spengler). Auf Glyzerinbouillon gezüchtet, sind sie weit ungleichmäßiger in Länge und Färbbarkeit nach Ziehl; sehr kurze, fast punktartige Formen finden sich neben mittellangen und langen (Kossel, Weber & Heuss, Oehlecker). Bei den langen Stäbchen ist ein großer Teil des Bakterienleibes nur andeutungsweise, schattenhaft, gefärbt, dafür finden sich in ihnen um so stärker gefärbte Körner der verschiedensten Größe und von rundlicher oder ovaler Gestalt, meist an den Enden gelegen. Einzelne der kurzen Formen bestehen scheinbar

nur aus einem solchen Korn, erst bei genauerer Betrachtung mit starken Vergrößerungen sieht man noch einen winzigen schwachroten Schatten dem Granulum anhaften (H. Kossel[2]). Vgl. Fig. 4, Taf. I, die verschiedene derartige Formen aus Glyzerinfleischbouillonkultur zusammengestellt zeigt.

Eigentümlichkeiten des Wachstums. Die Züchtung des bovinen Tuberkelbacillus bietet nach allgemeiner Erfahrung auf künstlichen Nährböden gewisse Schwierigkeiten (Th. Smith u. a.) Auf Serum ist das Wachstum verhältnismäßig langsam. Oft gelingt die Züchtung erst nach wiederholten Versuchen. Nach Dorset[2] wächst er auf Eiernährböden in kleinen, flachen, zum Zusammenfließen geneigten Kolonien von feuchter Beschaffenheit und glänzendem Aussehen, die sich leicht in Bouillon fein verteilen lassen. Die Forscher der englischen Kommission[b] bezeichnen ihn als „dysgonisch“, d. h. schlecht wachsend. Park & Krumwiede bestätigen für den Eiernährboden die früheren von Moeller[5], Beck[1], Cobbet an Serum gemachten Erfahrungen, daß Glyzerinzusatz das Wachstum der bovinen Tuberkelbacillen eher hindert als begünstigt. Sie benutzten diese Eigentümlichkeit zur Unterscheidung der verschiedenen Typen. Besonders charakteristisch ist nach Kossel, Weber & Heuss, Beck[1], Oehlecker, Dieterlen, Burckhardt das Wachstum auf Glyzerinbouillon. Es erfolgt äußerst langsam in Form eines zarten, zunächst netz- oder schleierartigen Häutchens, das sich innerhalb 4—8 Wochen allmählich über die ganze Oberfläche der Bouillon ausdehnen kann, in anderen Fällen aber von geringem Umfange bleibt. Oft treten hier und da warzenförmige Verdickungen auf, im allgemeinen bleibt die Oberflächenhaut jedoch zart, besitzt aber eine gewisse Zähigkeit, die es ermöglicht, größere Abschnitte davon mit dem Platinspatel zusammenzuschieben und herauszuheben. (Vgl. Taf. II, Fig. 2.)

Mit der Zeit passen sich die bovinen Bacillen den künstlichen Nährböden besser an und zeigen dann üppigeres Wachstum als in den ersten Generationen.

Nach Meyer sollen bovine Tuberkelbacillen gut auf Kartoffelnährböden wachsen, die mit Rindergalle versetzt sind, weniger gut bei Zusatz von menschlicher Galle.

Nach den Beobachtungen von Th. Smith[4] bilden die Tuberkelbacillen des Typus bovinus auf 5 Proz. Glyzerin und 1 Proz. Pepton Witte enthaltender Fleischbouillon Alkali, so daß die Acidität im Laufe von 4—8 Wochen abnimmt oder sogar in alkalische Reaktion umschlägt. Sie bleibt dann mehrere Wochen alkalisch, um erst nach etwa 2 Monate langer Bebrütung langsam wieder einer sauren Reaktion Platz zu machen.

Für die Anstellung der Reaktion müssen gewisse Bedingungen bei der Züchtung innegehalten werden. Smith benutzt Erlenmeyerkolben von 100 ccm Fassungsvermögen, in denen die Bouillon nur eine etwa $1^1/_2$ cm hohe Schicht bilden darf. Der Wattebausch wird mit Zinnfolie bedeckt, die eng um den Hals des Kolbens umgelegt wird. Um einen gewissen Ueberschuß an Glyzerin zu gewährleisten, werden der Bouillon 5 Proz. Glyzerin (Volumprozent) zugefügt. Die Titration geschieht mit $^1/_{20}$ Normalnatronlauge oder Normalsalzsäure mit Phenolphthalein als Indikator. Die Acidität der benutzten Bouillon beträgt 1,8—2,2 Proz.; hergestellt wird sie aus frischem Rind- oder Kalbfleisch.

Tierpathogenität. Den Tuberkelbacillen des Typus bovinus ist eine hohe Pathogenität für eine große Zahl von Säugetieren eigen. Sie lassen sich mit Erfolg übertragen unter anderem auf Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse, Ratten, Schafe, Ziegen, Schweine, Rinder, Hunde, Katzen, Affen, Igel, Ichneumon, Papageien, Kanarienvögel.

Der Verlauf der Erkrankung beim Meerschweinchen stimmt im wesentlichen überein mit der Entwickelung der Infektion nach Einverleibung von Bacillen des humanen Typus. Im allgemeinen gehen die Tiere bei Verimpfung boviner Bacillen schneller zugrunde (Th. Smith[1], Ravenel, Dorset[1], Gratia, M. Beck[1]). Nach v. Behring[1] genügen von einer Rindertuberkulosekultur schon 1 Millionstel Milligramm, um Meerschweinchen von der Unterhaut aus zu infizieren, während von „anthropogenen" Stämmen mit weniger als $^1/_{10}$ mg keine tödliche Infektion erzielt wurde.

Charakteristisch ist das Verhalten der bovinen Bacillen gegenüber dem Kaninchenkörper. Nach intravenöser Injektion einer dünnen Emulsion boviner Tuberkelbacillen aus einer Blutserumkultur sah Th. Smith[1] Kaninchen in 17—21 Tagen zugrunde gehen. Die Lungen waren stark ausgedehnt und überall dicht besät mit kleinen grauen Tuberkeln, die reich an Bacillen waren. Feinste Knötchen fanden sich auch in der Milz, Leber und in den Nieren. Aehnliche Erfahrungen machten Dorset und M. Beck[1], ebenso Oehlecker (bei Anwendung von 1—$^1/_{100}$ mg Bakterienmasse) sowie Park & Krumwiede.

Auf intraperitoneale und intraokulare Impfung (M. Beck[1], Link) folgt gleichfalls eine tödliche generalisierte Tuberkulose. Ebenso dringen die bovinen Tuberkelbacillen nach Einreiben auf die rasierte Bauchhaut in den Kaninchenkörper ein (E. Fritsche).

Mit der subkutanen Impfung erzielte Ravenel[1] generalisierte Tuberkulose bei Kaninchen. Kossel, Weber & Heuss empfehlen in erster Linie die subkutane Impfung mit 1 cg Reinkultur (1 ccm einer Emulsion, die erhalten wird durch Verreibung von 1 Teil zwischen Fließpapier getrockneter Tuberkelbacillen von Bouillon mit 100 Teilen physiologischer sterilisierter Kochsalzlösung).

An der Impfstelle entwickelt sich ein derbes Infiltrat, das im weiteren Verlauf sich in ein Geschwür mit wallartig verdickten Rändern verwandelt; die regionären Drüsen schwellen allmählich bis zu Bohnengröße oder darüber an. Nach etwa 6 Wochen bis 3 Monaten gehen die Tiere zugrunde. Nur selten überleben die Tiere den 3. Monat nach der Impfung, um dann im 4. oder 5. Monat der Tuberkulose zu erliegen. Bei der Sektion finden sich die regionären Kniefaltendrüsen ausnahmslos, meist auch die der anderen Seite und die Axillardrüsen vergrößert und von trocknen, käsigen Herden durchsetzt. Die Lungen sind stark ausgedehnt, von zahlreichen, oft zusammenfließenden, käsigen Herden durchsetzt, das dazwischen befindliche Gewebe luftleer, hepatisiert oder ödematös und von rötlichgrauer oder dunkelroter Farbe. Die Milz und Leber sind meist frei von Veränderungen, erstere enthält aber auch zuweilen vereinzelte submiliare bis miliare Knötchen. Regelmäßig erkrankt sind die Nieren, deren Oberfläche unter der Kapsel mit hirsekorn- bis hanfkorngroßen Knötchen besetzt ist. Auch auf dem Durchschnitt zeigen sich graugelbliche rundliche oder streifige Herde in Rinden- und Marksubstanz. Ueber die gleichen oder ähnlichen Er-

fahrungen berichteten Oehlecker, Burckhardt, Dammann & Müssemeier, die englische Kommission, L. Rabinowitsch, Fibiger & Jensen, Henschen, Jundell & Svenson, Jancsó & Elfer sowie Jatta & Cosco (Verimpfung von Verreibungen perlsüchtiger Organe).

Eine hohe Empfänglichkeit für die bovinen Tuberkelbacillen zeigen die Rinder, gleichviel welcher Infektionsmodus gewählt wird. Am akutesten tödlich wirkt natürlich die intravenöse Injektion von Reinkulturen; ihr erliegen die Tiere nach etwa 3—4 Wochen an generalisierter Tuberkulose (Koch & Schütz, de Jong, de Schweinitz, Dorset und Schroeder u. a.). In ähnlicher Weise kann die Impfung in das Lungengewebe (Th. Smith[1]) den Tod von Rindern an generalisierter Tuberkulose schnell herbeiführen. Eine schwere allgemeine Infektion verursachen auch die intraokulare (Gaiser), intraperitoneale (Koch & Schütz), intramammäre Injektion (Nocard, Zwick). Nach Verfütterung von Reinkulturen erkranken Kälber (sogar nach einmaliger Aufnahme von nur 10 mg nach Weber & Titze oder von 1 mg nach der englischen Kommission) prompt an fortschreitender Tuberkulose, die sowohl von den oberen Teilen des Verdauungskanals als von dem Darm ihren Ausgangspunkt nimmt und je nach der Dosis zu ausgedehnten Geschwürsbildungen der Darmschleimhaut, tuberkulöser Lymphangitis des Mesenteriums, tuberkulöser Lymphadenitis der Mesenterialdrüsen, der Retropharyngealdrüsen, Halsdrüsen, anderer Drüsen und Tuberkulose der serösen Häute und der Lungen führt (Kossel, Weber & Heuss). Mehr oder weniger akut verlaufende, käsig pneumonische Prozesse in den Lungen entstehen nach Inhalation der Bacillen (Kossel, Weber & Heuss). Sogar $^1/_{100}$ mg Reinkultur genügt bei dieser Versuchsanordnung zur Infektion (Weber & Titze).

Die subkutane Injektion von Perlsuchtmaterial oder von Reinkulturen wurde von zahlreichen Forschern mit Erfolg angewandt. Trotz der wechselnden Zahl von Bacillen im Originalmaterial erhielten Jatta & Cosco stets eine tuberkulöse Infektion bei Kälbern nach subkutaner Einspritzung von Verreibungen perlsüchtiger Organe (ebenso Lignières u. a.). Am besten bedient man sich auch hier der Reinkulturen nach dem Vorgange von Koch & Schütz in der Menge von 0,05 g.

Außer einer derben Infiltration der Impfstelle, für die die untere Halsgegend gewählt wird, entwickelt sich zunächst eine schwere fortschreitende Erkrankung der regionären Bugdrüse und sodann eine generalisierte Tuberkulose der inneren Organe, der die Tiere vielfach schon nach 2—3 Monaten erliegen. Besonders stark von tuberkulösen Herden durchsetzt erweisen sich meist die Milz und die Lungen, oft sind fast alle Körperdrüsen an der Erkrankung beteiligt (Kossel, Weber & Heuss, englische Kommission, Henschen, Jundell, Svenson).

Mit den Rindern teilen die hohe Empfänglichkeit für bovine Tuberkelbacillen die meisten unserer Haustiere, wie Schweine, Schafe, Ziegen, Katzen, ferner Affen. Affen erkranken auch nach kutaner Infektion tödlich an fortschreitender Tuberkulose (Kraus & Gross, Baermann & Halberstädter). Weniger empfänglich sind bei künstlicher Infektion Hunde (englische Kommission, Titze & Weidanz, Schrumm), Mäuse, Ratten, Igel, Ichneumon (englische Kommission).

Außer den Säugetieren sind einzelne Vogelarten empfänglich, nämlich: Papageien und Kanarienvögel (M. Koch & Rabinowitsch, Weber, Titze & Weidanz). O. Bang[2] will mit Rindertuberkelbacillen bei jungen Hühnern nach intravenöser Einspritzung von Kulturen ausgebreitete Lungentuberkulose und mit 3 Stämmen sogar akut verlaufende Tuberkulose, in einem Falle auch nach subkutaner Einverleibung, erzeugt haben. Weber & Bofinger konnten weder durch intravenöse Einspritzung noch durch Verfütterung großer Mengen von Perlsuchtbacillen Hühner infizieren, ebensowenig M. Koch & L. Rabinowitsch. Letztere sahen in das Ei injizierte Perlsuchtbacillen in den Embryo übergehen und bei den ausgekrochenen Kücken tuberkulöse Veränderungen setzen, deren Beschreibung sie jedoch unterlassen. Jancsó & Elfer injizierten zahlreichen Hühnern vier verschiedene Bovinusstämme intravenös ohne Erfolg.

Verbreitung. Der Tuberkelbacillus des Typus bovinus ist der Erreger der Tuberkulose unserer Haustiere. Vermutlich in erster Linie vom Rinde aus wird er auf die eine oder andere Weise übertragen auf das Schwein, das Schaf, die Ziege, das Pferd, den Hund. Auch spontane Tuberkulose bei Affen vermag er hervorzurufen.

Besonderes Interesse beansprucht das Vorkommen boviner Tuberkelbacillen als Erreger tuberkulöser Erkrankungen des Menschen bei Tuberkulose der Halsdrüsen, der Mesenterialdrüsen, der Darmschleimhaut, des Peritoneums, der Mundschleimhaut (vgl. u. a. Kossel, Weber & Heuss, Weber & Taute, Oehlecker, Park & Krumwiede, Smith[4], Smith & Brown, Ravenel[3], de Schweinitz, Dorset & Schroeder, Fibiger & Jensen, Westenhoeffer, Eber, L. Rabinowitsch, Dammann & Müssemeier, englische Kommission, Arthur Weber, Hölzinger, H. Kossel[1, 2]), der Haut (Ravenel[1, 2], Spronck & Hufnagel, Kleine, A. Hess[2], englische Kommission[c]), in sehr seltenen Fällen auch bei der Schwindsucht (englische Kommission[c], de Jong-Stuurmann[1], H. Kossel[2]).

Die Ansicht von Tatowessianz, daß die bei Menschen gefundenen Tuberkelbacillen mit den Eigenschaften des Typus bovinus nicht mit den Rinderbacillen identisch seien, sondern nur Stämme des Typus humanus mit besonders hoher Kaninchenvirulenz darstellen, wird in der Literatur nicht geteilt.

Tuberkelbacillen, die in den Kulturen vollständig dem bovinen Typus entsprachen, dagegen eine geringe Virulenz für Kaninchen und Rinder darboten, wurden von der englischen Kommission[c] in manchen Fällen von Lupus gefunden. Es handelt sich augenscheinlich um bovine Stämme, deren Virulenz mehr oder weniger stark abgeschwächt war.

In der Literatur sind bisher etwa 1441 Fälle von Tuberkulose bei Menschen niedergelegt, in denen der Typus der gefundenen Erreger durch Züchtung von Kulturen festgestellt worden ist. Bovine Kulturstämme wurden dabei gefunden ausschließlich 117mal, also in 8,1 Proz. der Fälle, mit Bacillen des Typus humanus zusammen: 7mal = 0,5 Proz. der Fälle. Daraus darf jedoch nicht gefolgert werden, daß etwa 8 Proz. aller Tuberkulosefälle bei Menschen auf Infektion mit bovinen Bacillen zurückzuführen sind. Denn diese kommen bei den verschiedenen Erkrankungsformen und in den verschiedenen Lebensaltern nicht gleich häufig vor. In der folgenden Tabelle I,

sind die Ergebnisse bei den wichtigsten Erkrankungsformen zusammengestellt, soweit aus den Veröffentlichungen hinreichend genaue Angaben über die Altersverteilung zu ersehen waren.

Der Tabelle I liegt die Berechnung von Park & Krumwiede zugrunde, zu der hinzugezählt wurden die inzwischen von Burckhardt, der englischen Kommission[c], Jancsó & Elfer, Möllers, H. Kossel[2] veröffentlichten Fälle, soweit eine sichere Altersbestimmung möglich war.

Tabelle I.

Feststellung der verschiedenen Typen von Tuberkelbacillen bei Tuberkulose des Menschen.

Formen der Erkrankung	Gesamtzahl der untersuchten Fälle	Gezüchtet wurden Kulturen des			Prozentzahl der Fälle mit bovinen Bacillen E = Personen üb. 16 Jahr. K = Personen unt. 16 Jahr.
		Typus human.	Typus bovin.	Typus gallin.	
Lungentuberkulose	732*	728	4	1	E = 0,56 Proz. (4:707) K = 0 „ (0:25)
Tub. d. Knochen und Gelenke	98*	94	5	–	E = 7 „ (2:29) K = 4,3 „ (3:69)
Mening. tuberc.	32	29	3	—	E = 0 „ (0:4) K = 10,7 „ (3:28)
Generalisierte Tuberkulose	172**	141	33	1	E = 2,5 „ (1:40) K = 23,8 „ (32:134)
Tuberkulose der Halsdrüsen	157	112	45	—	E = 6 „ (3:51) K = 40 „ (42:106)
Tuberkulose der Abdominalorg.	99***	70	30	1	E = 13,6 „ (7:51) K = 49 „ (23:47)
	1290†	1174	120	3	

* Darunter 1 Fall von Mischinfektion (human. und bovin.) bei 1 E.
** „ 3 Fälle „ „ „ „ „ „ 3 K.
*** „ 2 „ „ „ „ „ „ „ 2 E.
† „ 7 „ „ „ „ „ „ „ 3 E und 4 K.

Bei der Beurteilung der Zahlen ist zu berücksichtigen, daß die verschiedenen Tuberkuloseformen nicht ihrer Häufigkeit entsprechend in der Tabelle vertreten sind (vgl. R. Koch[5]). 558 Fällen von Miliartuberkulose und von Tuberkulose der Knochen und Gelenke, der Meningen, der Abdominalorgane und der Halsdrüsen stehen 732 Fälle von Lungentuberkulose gegenüber. Die Zahl der letzteren ist also nur wenig höher als die der übrigen Tuberkuloseformen. In der Sterblichkeitsstatistik aber überragt die Zahl der Schwindsuchtsfälle die der Todesfälle an anderen Tuberkuloseformen erheblich. Im Deutschen Reich sterben z. B. etwa 11mal mehr Menschen an Schwindsucht als an allen übrigen Tuberkuloseformen zusammengerechnet (R. Koch[5]). Vor allem sind in der Tabelle die Zahlen für die untersuchten Fälle von Halsdrüsentuberkulose und von Tuberkulose der Abdominalorgane sehr hoch, weil viele Untersucher vorzugsweise solche Fälle von Tuberkulose geprüft haben, bei denen eine Ansteckung aus tierischer Quelle angenommen werden konnte.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß bei 732 Fällen von Lungentuberkulose nur 4mal Tuberkelbacillen des Typus bovinus gefunden wurden (1 Fall de Jong-Stuurmans, 2 Fälle der englischen Kommission, ein von H. Kossel beobachteter Fall von Doppelinfektion mit Typus humanus und bovinus).

Bei der Verbreitung der Lungenschwindsucht spielt demnach der bovine Tuberkelbacillus so gut wie gar keine

Rolle. In den weiteren 558 Fällen der Tabelle kamen am häufigsten bovine Infektionen zur Beobachtung bei der Tuberkulose der Halsdrüsen und der Abdominalorgane. Hier macht sich ein starker Unterschied geltend zwischen Personen über und unter 16 Jahren. Es folgen in absteigender Reihe der Häufigkeit die generalisierte Tuberkulose, die Meningitis und die Tuberkulose der Knochen und Gelenke. Es ergibt sich also, daß die bovinen Infektionen im Kindesalter häufiger sind als bei Erwachsenen, daß aber gerade bei solchen Erkrankungen bovine Keime gefunden werden, die, wie die Halsdrüsenaffektionen, günstige Aussichten für die Heilung bieten oder die, wie die primäre Tuberkulose der Abdominalorgane, selten vorkommen. Auch ist zu berücksichtigen, daß unter den letzteren sich viele Fälle von Mesenterialdrüseninfektionen befinden, die als Nebenbefund bei Sektionen an anderen Krankheiten verstorbener Kinder erhoben wurden und abgelaufene tuberkulöse Prozesse darstellten.

Gaffky und Rothe haben die durch Auswahl der Fälle entstehende Ungleichheit zu vermeiden gesucht, indem sie ohne Wahl eine größere Anzahl von kindlichen Leichen in Berlin auf das Vorkommen von Tuberkulose in Bronchial- und Mesenterialdrüsen untersuchten und den Typus der Bacillen bestimmten. In 78 Fällen (in Tabelle I nicht berücksichtigt) unter 400 untersuchten Kinderleichen (also in 19,5 Proz.) erwiesen sich Drüsen infiziert und zwar 42mal beide Drüsengruppen, 14mal die Mesenterialdrüsen allein und 22mal die Bronchialdrüsen allein. In 76 Fällen gelang die Züchtung und Bestimmung des Typus in einwandfreier Weise, nur einer davon, bei dem beide Drüsengruppen erkrankt waren, ergab das Vorhandensein der bovinen Bacillen = 1,32 Proz. aller Fälle. Für die Kinder der Berliner Bevölkerung ergibt sich also ein weit geringerer Prozentsatz boviner Infektionen, als nach der Tabelle I. Daß in manchen Gegenden die Ansteckung aus tierischer Quelle noch mehr zurücktritt, geht aus den (in obiger Tabelle zum Teil enthaltenen) Zahlen von Jancsó & Elfer hervor, die in Koloszvar 94 Tuberkulöse (darunter 26 Personen unter 14 Jahren) mit Erkrankungen der Lungen, Halsdrüsen, Drüsen der Brusthöhle, der Bauchhöhle untersuchten und nicht ein einziges Mal den Tuberkelbacillus des Typus bovinus antrafen. Allerdings ist in dieser Gegend auch die Rindertuberkulose sehr selten.

In manchen Fällen sind die bovinen Keime mit Bacillen des Typus humanus vergesellschaftet, so daß zweifelhaft bleibt, welchem der beiden Keime die Hauptrolle für die Entstehung der Krankheit beizumessen ist (Kossel, Weber & Heuss, Weber & Taute, Park & Krumwiede, Kossel[2], englische Kommission[c]).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Infektionen mit bovinen Keimen beim Menschen namentlich im Kindesalter vorkommen, daß aber ihre Zahl verschwindend gering wird, wenn man die Gesamtzahl der Erkrankungen und besonders der Todesfälle an Tuberkulose berücksichtigt. Im Gegensatz hierzu steht das fast ausschließliche Vorkommen der bovinen Tuberkelbacillen bei der Tuberkulose unserer Haustiere.

B. Der Tuberkelbacillus des Typus humanus.

Morphologische Eigentümlichkeiten. Der Tuberkelbacillus des humanen Typus bildet auf Serum mit und ohne Glyzerin

längere, schlankere Formen als der bovine (Th. Smith, Ravenel, M. Beck). Nach Wolbach & Ernst beträgt seine Länge hier 2—3 μ, gegenüber 1—2 μ des bovinen Bacillus. Kalte Karbolfuchsinlösung wird weniger gut aufgenommen (Th. Smith[3], Spengler). Auf Glyzerinfleischbouillon sind sie von gleichmäßiger Länge und häufig von gekrümmter Gestalt. Der Farbstoff wird von den verschiedenen Teilen des Bakterienleibes gleichmäßig stark aufgespeichert (Kossel, Weber & Heuss, Oehlecker). Fig. 5 der Tafel I zeigt ein Gesichtsfeld aus einem Ausstrichpräparat von Glyzerinfleischbouillonkultur des humanen Typus.

Eigentümlichkeiten des Wachstums. Die Züchtung der Tuberkelbacillen des Typus humanus macht keine besonderen Schwierigkeiten. Sie wachsen schnell und üppig (Th. Smith u. a.) auf den oben beschriebenen Nährböden und werden daher von der englischen Kommission[b] als eugonisch bezeichnet. Nach Dorset bilden sich auf Eiernährböden runde erhabene Kolonien oder ein trockener Ueberzug, der der Oberfläche des Nährbodens ziemlich fest anhaftet. Park & Krumwiede bemerkten einen ausgesprochen günstigen Einfluß des Glyzerinzusatzes auf die Ueppigkeit des Wachstums. Auf Glyzerinbouillon zeigen sie schon in den ersten Tagen nach der Aussaat deutliche Vermehrung, sie bilden etwa innerhalb 3 Wochen eine an Dicke mehr und mehr zunehmende Oberflächenhaut von brüchiger Beschaffenheit, die sich über die ganze Oberfläche der Bouillon ausdehnt und an der Glaswand hinaufklettert. Mit zunehmender Ausdehnung faltet sich die Haut, so daß ihre Oberfläche ein runzliches Aussehen annimmt (Taf. II, Fig. 1).

Die größere Wachstumsüppigkeit gegenüber den bovinen kommt den humanen Bacillen auf allen Nährmedien zu; am ausgesprochensten ist sie nach Kossel, Weber & Heuss, Beck u. a. auf Glyzerinbouillon.

Nach Meyer sollen humane Bacillen auf Kartoffelnährböden, denen Rindergalle zugesetzt ist, nicht wachsen, bei Zusatz von Menschengalle dagegen gut gedeihen.

Farbstoffbildung auf Kartoffelkulturen wird von Arpad den Bacillen des humanen Typus allein zugeschrieben. Tatsächlich bilden sie häufig einen gelbrötlichen oder orangeroten Farbstoff auf diesem Nährboden, der bei bovinen Stämmen fehlt. Nach Krompecher & Zimmermann, Weber, Park & Krumwiede, Burckhardt ist diese Erscheinung, die auch von Wolbach & Ernst beobachtet wurde, zu unregelmäßig, als daß sie zur Unterscheidung verwertet werden könnte. Wo sie in ausgesprochener Weise hervortritt, ist sie immerhin beachtenswert.

Im Gegensatz zu den bovinen Bacillen vermindern nach Th. Smith[4] und Bang[1] die Keime des Typus humanus die Acidität der Glyzerinbouillon nur in den ersten zwei Wochen der Bebrütung, dann nimmt die Acidität schnell wieder zu und nach etwa 3 bis 4 Wochen hat sie den ursprünglichen Aciditätsgrad erreicht oder überschritten. Die Zuverlässigkeit dieser Smithschen Reaktion zur Unterscheidung der beiden Typen wird angezweifelt von der englischen Kommission[b c], Fibiger & Jensen. Abweichungen von dem typischen Verhalten beobachteten auch Lewis, Duval, Park

& Krumwiede. Stanley Griffith zieht die Glyzerinlackmusmilch dem Smithschen Verfahren vor.

Tierpathogenität. Die Zahl der Tierarten, die als hochempfänglich für den Tuberkelbacillus des Typus humanus bezeichnet werden müssen, ist keine erhebliche. Das Meerschweinchen erliegt zwar mit großer Sicherheit der Tuberkulose, gleichviel welcher Infektionsweg gewählt wurde. Nach den Erfahrungen von Fraenkel und Baumann genügen schon einzelne Bacillen zur Infektion. Auch von der rasierten Bauchhaut aus erfolgt die Infektion prompt (Fritsche, C. Fraenkel).

Beim Kaninchen gelingt es nicht immer, eine fortschreitende Tuberkulose zu erzeugen, selbst wenn man schwere Infektionsbedingungen wählt.

Ueber die Wirkung der intravenösen Injektion von humanen Bacillen auf Kaninchen hat Oehlecker genaue Untersuchungen angestellt.

Bei Einspritzung von $^1/_{100}$ mg Bacillenmasse in die Ohrvene sah er die Tiere niemals innerhalb der von ihm gewählten Beobachtungszeit zugrunde gehen. Nach 3—4 Monaten getötet, zeigten sie nur vereinzelte Lungenherde geringen Umfangs. Selbst größere Mengen bis 1 mg töteten die Tiere selten akut. Nach einer solchen Injektion leben die Tiere monatelang und nehmen an Gewicht zu, ihre Erkrankung nimmt einen ausgesprochen chronischen Verlauf (Th. Smith, Park & Krumwiede). Oft kommt es zur Rückbildung anfangs vorhandener Veränderungen oder gar zu völliger Ausheilung (Kossel, Weber & Heuss, Heymans).

Einreiben humaner Bacillen auf die rasierte Bauchhaut führt nicht zur Infektion (E. Fritsche).

Bei der subkutanen Injektion von 1 cg Bacillen nach Kossel, Weber & Heuss kommt es zur Bildung eines Infiltrates an der Injektionsstelle, das sich gegen die Umgebung scharf abgrenzt und bald erweicht. Der rahmähnliche Inhalt kann sich durch eine Fistelöffnung nach außen entleeren, ohne daß es zur Entstehung eines eigentlichen Impfgeschwürs kommt. In anderen Fällen bleibt er völlig abgekapselt unter der Haut liegen. Die regionären Drüsen schwellen wohl in der ersten Zeit nach der Injektion vorübergehend an, verkäsen jedoch nicht. Nur äußerst selten werden als Ueberbleibsel der wohl durch Einschwemmung zahlloser Bacillen von der Impfstelle aus hervorgerufenen Reaktion nach Monaten in der kaum vergrößerten Kniefaltendrüse winzige gelbe Herde angetroffen, die aus dünnem Eiter mit Kalkkonkrementen bestehen und in denen spärliche, zerbröckelte Tuberkelbacillen nachweisbar sind. Die Tiere nehmen in den nächsten Monaten bei guter Pflege stark an Gewicht zu und bieten keine Zeichen einer tuberkulösen Erkrankung. Werden sie nach 3—4 Monaten getötet, so fehlen außer den Veränderungen an der Impfstelle tuberkulöse Herde im Körper in vielen Fällen vollständig, wie schon Ravenel feststellte. Zuweilen sind die Lungen erkrankt, stets fällt aber der chronische Charakter im Gegensatz zur Bovinustuberkulose des Kaninchens auf.

Der Grad der Lungenveränderungen ist bei verschiedenen Tieren, selbst bei dem gleichen Kulturstamm, ein sehr wechselnder. Oft finden

sich nur vereinzelte, seltener mäßig zahlreiche Herde von grauer oder grauweißlicher Farbe und runder oder unregelmäßiger Gestalt, die an der Oberfläche der Lunge sitzen, scharf gegen das umgebende, völlig unveränderte und lufthaltige Gewebe abgegrenzt. Ihre Größe schwankt bei verschiedenen Tieren von Mohnkorngröße bis zu Linsengröße. Die größeren Herde sitzen der Lungenoberfläche flach auf und greifen nur wenig in die Tiefe. Ihr Lieblingssitz sind die Hinterlappen und der vordere Rand des Vorderlappens (Oehlecker). Die Lungenerkrankung nimmt nur langsam an Umfang zu, so daß die Tiere, sich selbst überlassen, wenn überhaupt, erst nach $^3/_4$ bis 1 Jahre oder noch später an der Infektion zugrunde gehen. Zu dieser Zeit kann sich die Tuberkulose nach Burckhardts Beobachtungen auch auf die Nieren ausgedehnt haben. In den ersten 4 Monaten dagegen bleibt nach den Erfahrungen von Kossel, Weber & Heuss die Erkrankung, wenn sie überhaupt auftritt, auf die Brusthöhle beschränkt. Sie haben daher das Fehlen generalisierter Tuberkulose bei Kaninchen, die in oben beschriebener Weise subkutan mit Tuberkelbacillen geimpft wurden, als Unterscheidungsmerkmal zwischen bovinen und humanen Tuberkelbacillen herangezogen, worin ihnen u. a. Oehlecker, Dieterlen, Gaffky, Möllers, Burckhardt, Jancsó & Elfer, Park & Krumwiede, Rothe gefolgt sind.

Gegen die intraperitoneale Injektion von Tuberkelbacillen des Typus humanus erweisen sich Kaninchen weniger widerstandsfähig. Jedoch auch hier dauert es viele Wochen, bevor die Tiere einer Erkrankung erliegen, deren Sitz zunächst das Peritoneum und der Bauchfellüberzug der Abdominalorgane ist, die dann aber auch durch das Zwerchfell hindurch auf die Organe der Brusthöhle übergreift. Eine langsam verlaufende Peritonealtuberkulose kann sich auch entwickeln, wenn bei der subkutanen Injektion die Spritzenkanüle versehentlich unter die Fascie in die Tiefe der Bauchmuskulatur vorgeschoben wurde (A. Weber).

Nach intraokularer Impfung sahen Link & Tatowessianz bei Kaninchen gleichfalls Unterschiede in der Wirkung von humanen und bovinen Tuberkelbacillen.

Die verhältnismäßig geringere Virulenz der humanen Tuberkelbacillen für das Kaninchen geht übrigens aus den Arbeiten früherer Beobachter, wie Villemin, Langhans, Bernhardt, C. Friedländer, Hering, Orth (Fütterungsversuche), Hänsell, von Baumgarten hervor (vgl. Tatowessianz). Die gleiche Tatsache läßt sich auch aus den Ergebnissen von Vagedes, der englischen Kommission, von Dammann & Müssemeier, Henschen, Jundell & Svensson, Fibiger & Jensen, L. Rabinowitsch, Jatta & Cosco (Verimpfung von Verreibungen tuberkulöser Organe) ableiten.

Rinder erweisen sich gegenüber den Tuberkelbacillen des Typus humanus selbst bei intravenöser Injektion als sehr widerstandsfähig (Koch & Schütz). Wenn man freilich die Blutbahn der Tiere durch intravenöse Injektion mit großen Mengen von Bacillen überschwemmt (Arloing, de Jong, Pupier), so erkranken sie unter Umständen schwer und können selbst zugrunde gehen. Diese Erscheinung ist aber auf die Gift- und Fremdkörperwirkung zu beziehen, die von den eingespritzten Bakterienleibern ausgeht und ebenso wie nach Injektion toter Bacillen zur Entstehung von Tuberkeln führen kann. Verschiedene Kulturstämme scheinen ver-

schieden starke Giftwirkung auszulösen. Injiziert man Rinder mit nicht akut wirkenden Mengen, so lassen sich lebende Tuberkelbacillen in den unveränderten Organen der Tiere noch monatelang durch Verimpfung auf Meerschweinchen nachweisen (Kossel, Weber & Heuss, Weber, Titze, Schütz, Holland). Auch mit der Milch intravenös injizierter Kühe können sie unter Umständen lange ausgeschieden werden (Titze). Daß trotzdem die Rinder nicht tuberkulös werden, zeigt ihre natürliche Widerstandskraft gegen die Infektion mit humanen Bacillen. Intraperitoneale Injektion von 5 cg Tuberkelbacillen führt ebensowenig zur Entwickelung einer Tuberkulose (Koch & Schütz).

Am deutlichsten tritt die Resistenz der Rinder hervor bei Anwendung der subkutanen Einspritzung von Reinkulturen, die zu vergleichenden Versuchen allein benutzt werden sollte. Die von Koch & Schütz empfohlene Menge von 0,05 g fand in ausgiebigster Weise Anwendung in den Versuchen von Kossel, Weber & Heuss. Immerhin ist auch diese Dosis groß genug, um eine Reaktion an der Impfstelle (Halsgegend) und an den regionären Drüsen hervorzurufen. An ersterer bildet sich eine Infiltration des Bindegewebes, die sich jedoch bald abgrenzt, in eitrige Schmelzung übergeht und nach spontaner Entleerung des Inhaltes schrumpft. Auch die Bugdrüse, die anfangs bis zu Gänseeigröße anschwellen kann, verkleinert sich bald wieder und zeigt bei der Tötung des Tieres nach etwa 3—4 Monaten meist keine Veränderungen oder enthält in seltenen Fällen abgekapselte, erweichte oder auch verkalkte Herde. Auf die inneren Organe greifen die Tuberkelbacillen jedoch nicht über; sie erweisen sich nach dieser Zeit frei von Veränderungen. Junge Tiere werden in ihrer Entwickelung in keiner Weise gestört und nehmen stetig an Gewicht zu.

Im wesentlichen die gleichen Resultate erzielten die übrigen Forscher, die nach derselben Methode Versuche vornahmen; sie sind bei Besprechung der Rindervirulenz boviner Bacillen (S. 456) genannt.

Verfütterung selbst großer Mengen von Reinkulturen humaner Tuberkelbacillen während mehrerer Monate führt bei Kälbern nicht zur Entwickelung einer fortschreitenden Tuberkulose (Koch & Schütz, Kossel, Weber & Heuss, Dinwiddie, Karlinski). Die mit der Nahrung eingeführten Tuberkelbacillen können zum Teil in den Mesenterialdrüsen abgelagert und hier unter Bildung von Kalkkonkrementen unschädlich gemacht werden (Kossel, Weber & Heuss).

Gleichfalls negativ verliefen die Inhalationsversuche von Koch & Schütz mit humanen Tuberkelbacillen, ebenso ein Versuch von Moeller. Kossel, Weber & Heuss ließen Kälber bis zu 0,8 g humaner Tuberkelbacillen inhalieren, ohne daß es zur Entwickelung einer Tuberkulose kam.

Weniger gut übereinstimmende Ergebnisse erhielten diejenigen Forscher, die nicht mit Reinkulturen, sondern mit Auswurf schwindsüchtiger Menschen oder Verreibungen tuberkulöser menschlicher Organe Versuche an Rindern anstellten. Diese Versuchsanordnung ist nicht so einwandsfrei, weil einmal die Menge der lebensfähigen Erreger in den Krankheitsprodukten außerordentlich schwankt und beim Sputum die Wirkung der Begleitbakterien zu derjenigen der Tuberkelbacillen hinzutritt und die Widerstandsfähigkeit der Tiere ungünstig beeinflussen kann.

Endlich muß man darauf gefaßt sein, daß z. B. in tuberkulösen Halsdrüsen und Mesenterialdrüsen, in seltenen Fällen auch im Sputum (englische Kommission, H. Kossel) von Menschen bovine Tuberkelbacillen entweder allein oder mit humanen Keimen gemengt vorhanden sein können, deren Verimpfung oder Verfütterung auf Rinder natürlich ebenso wirken kann wie Perlsuchtmaterial.

Trotzdem kam auch hier eine Reihe von Forschern zu negativen Ergebnissen bei Verimpfung oder Verfütterung an Rinder (Dinwiddie, Koch & Schütz, Karlinski, de Schweinitz, Dorset & Schroeder, Ravenel, Kossel, Weber & Heuss, Moeller, Maffucci, Lignières, Jatta & Cosco, Stenström & Svensson, Preisz, Park u. a.). Positive Resultate bei der Verfütterung von Sputum an Rinder wollen erhalten haben Sidney Martin, Délépine, Hamilton & Young, Schottelius. Teils positiv, teils negativ fielen die Fütterungsversuche der englischen Kommission aus, die aber die positiven Ergebnisse auf eine Beimischung von Sputum, das bovine Keime enthielt, zurückführt.

Schweine und Schafe sind nach Koch & Schütz für die subkutane Injektion humaner Tuberkelbacillen unempfänglich. Nach lange fortgesetzter Verfütterung von Reinkulturen finden sich bei Ferkeln tuberkulöse Herde außer in den Mesenterialdrüsen gelegentlich auch in Halsdrüsen und in den Lungen, sowie den Drüsen der Brustorgane (Kossel, Weber & Heuss).

Eine Empfänglichkeit der Schweine für Tuberkelbacillen des humanen Typus besteht also (wie schon Chauveau auf Grund von Fütterungsversuchen mit Sputum annahm) bis zu einem gewissen Grade, wenn sie auch weit geringer ist als die für bovine Erreger.

Wenig empfänglich sind auch Ziegen (Karlinski, Moeller) und Hunde, unempfänglich Katzen (Jatta & Cosco); hoch empfänglich Affen (Macfadyen, Schweinitz, Dorset & Schroeder, englische Kommission). v. Dungern fand Gibbons bei subkutaner Impfung gleich empfänglich für den humanen wie für den bovinen Bacillentypus; bei kutaner Impfung an Makaken sahen Baermann & Halberstädter die anfangs entstandenen Hautveränderungen oft zurückgehen, aber die Tiere doch an Tuberkulose der inneren Organe erkranken.

Empfänglich sind auch einzelne Vogelarten, wie Kanarienvögel und Papageien (M. Koch & L. Rabinowitsch, Weber, Titze und Weidanz). Die Angaben einiger Forscher, daß Hühner durch die Verfütterung des Auswurfs schwindsüchtiger Menschen tuberkulös würden, sind durch einwandsfreie Versuche besonders von Strauss & Gamaleïa, sowie Moore, Jatta & Cosco u. a. widerlegt. Weber & Bofinger verfütterten Perlsuchtbacillen und Bacillen des humanen Typus in großen Mengen an Hühner ohne jeden Erfolg. Ebensowenig war intravenöse Injektion der beiden Typen von Säugetierbacillen imstande, Tuberkulose zu erzeugen. Die einverleibten Tuberkelbacillen bleiben im Hühnerkörper lange Zeit lebensfähig und können durch Rückimpfung auf empfängliche Säugetiere in ihren Eigenschaften unverändert wiedergewonnen werden (Gärtner, Cipollina). M. Koch & L. Rabinowitsch gelang es nicht, Hühner und Raubvögel (Sperber, Falken) mit menschlichen Tuberkelbacillen durch Fütterung zu infizieren. Negative Ergebnisse mit intravenöser Injektion berichten auch Jancsó & Elfer.

Verbreitung. Die Tuberkelbacillen des Typus humanus sind für die große Verbreitung der Tuberkulose unter den Menschen verantwortlich zu machen. Sie finden sich bei allen Formen tuberkulöser Erkrankungen des Menschen; die Lungenschwindsucht ist fast ausschließlich auf Ansteckung mit humanen Keimen zurückzuführen (Kitasato, Dieterlen, Park & Krumwiede, Möllers, H. Kossel). In jedem Lebensalter überwiegt die Zahl der Infektionen mit humanen Tuberkelbacillen die der bovinen (vgl. Tab. I).

Bei der spontanen Tuberkulose der Rinder*), Schafe, Ziegen sind humane Bacillen noch niemals gefunden worden, bei Schweinetuberkulose in einem sehr geringen Prozentsatz der Fälle von der englischen Kommission. Die gelegentlich als Stallkrankheit der Kaninchen beobachtete Tuberkulose beruht nach den bisherigen Beobachtungen nicht auf Ansteckung aus menschlicher Quelle (Rothe).

Die spontane Tuberkulose der Hunde kann dagegen nach Zwick & Kossel auf humaner Infektion beruhen. Als Säugetiere, bei deren Tuberkulose humane Bacillen gelegentlich nachgewiesen wurden, sind ferner zu nennen der Affe, der Löwe (L. Rabinowitsch), der Elefant (Dammann & Stedefelder, Thieringer), das Gnu und die Antilope (englische Kommission). Alle diese Tiere entstammten zoologischen Gärten. Th. Smith[1] fand ihn bei einem Rüsselbär (Nasua), der im Hause eines tuberkulösen Menschen gehalten wurde.

Von den Vögeln erkranken spontan an Infektion mit humanen Bacillen die Papageien (Weber, Titze & Weidanz, Bang), wie schon Eberlein vermutete und Straus durch Verimpfung von tuberkulösem Material auf Meerschweinchen wahrscheinlich machte. Humane Bacillen fand ferner L. Rabinowitsch[4] bei zwei Adlern und einem Häherling des Berliner Zoologischen Gartens.

C. Der Tuberkelbacillus des Typus gallinaceus.

Morphologische Eigentümlichkeiten. Die Gestalt des Hühnertuberkulosebacillus in den Kulturen stimmt mit derjenigen der Säugetiertuberkelbacillen im wesentlichen überein. In jungen Glyzerinserumkulturen kann er sehr kurze und dabei schlanke Formen zeigen. Charakteristisch ist nach Weber & Bofinger, sowie M. Koch & L. Rabinowitsch die Lagerung der Bacillen in Ausstrichen von Serumkulturen. Die eigenartige Beschaffenheit des Bakterienbelags (s. u.) bewirkt eine gleichmäßigere Verteilung der Bacillen über das Gesichtsfeld; daher liegen sie vereinzelt und nicht in Haufen gruppiert wie die Säugetiertuberkelbacillen. In älteren und namentlich bei höheren Wärmegraden gewachsenen Kulturen neigen sie zur Bildung von Fäden und Verzweigungen (Maffucci).

Eigentümlichkeiten des Wachstums. Auf Unterschiede in dem Aussehen der Kulturen zwischen Hühner- und Säugetiertuberkelbacillen machte Maffucci aufmerksam. Nach seiner Beschreibung zeigen sich nach 8 Tagen auf Blutserum mit Glyzerinzusatz Kolonien „in Form von kleinen weißen Wachsflecken, in Form von Punkten, die an Oberfläche und Dicke zunehmen, die Tendenz haben, sich untereinander zu vermischen und eine weißliche speckige Patina

*) Die Isolierung eines Stammes von Bacillen des Typus humanus aus Marktmilch durch L. Rabinowitsch beweist nicht, daß die Bacillen aus dem Kuheuter stammten (vgl. auch A. Hess[1]).

bilden, die sich leicht vom Nährboden löst. Wenn die Kultur älter ist, wird sie faserig, schleimig und nimmt eine gelbliche Farbe an." In flüssigen Nährböden wachsen sie als sehr feines weißliches Pulver, das sich an der Glaswand festsetzt und am Boden des Glases sowie an der Oberfläche der Flüssigkeit ein gleichmäßiges weißes Häutchen bildet. Strauss fand auch die Kulturrasen auf Glyzerinserum feucht und schleimig, erst nach langem Aufenthalt im Brutschrank nahmen sie ein trockenes Aussehen an. Auf ihre weiche Beschaffenheit, die im Gegensatz steht zu dem spröden, brüchigen Gefüge der Säugetiertuberkelbacillen, führte er es zurück, daß sich die Massen so leicht auf dem Deckglase ausstreichen lassen.

Spätere Beobachter haben diese Erfahrungen im allgemeinen bestätigt. Genauere Bearbeitungen lieferten Weber & Bofinger, sowie M. Koch & L. Rabinowitsch. Sie sahen Hühnertuberkelbacillen ab und zu auf festen Nährböden das trockene Aussehen von Säugetiertuberkelbacillen annehmen. In Bouillon konnten sie oft ein Oberflächenwachstum überhaupt nicht erzielen.

Pflanzliche Nährböden (Kartoffeln, gelbe Rüben, weiße Rüben mit und ohne Glyzerinzusatz, Reisnährböden, Wasseragar mit und ohne Zusatz von Glyzerin und Traubenzucker) benutzte Matzuschita und fand auch hier die Kulturrasen der Hühnertuberkelbacillen nicht bröcklig, sondern glatt. Nach Weber & Bofinger bildet sich aber auf Kartoffeln unter Zusatz von 6-proz. Glyzerinwasser gelegentlich ein trockner, faltiger Rasen. O. Meier beobachtete auf vegetabilischen Nährböden keine wesentlichen Unterschiede gegenüber Säugetiertuberkelbacillen, ebensowenig M. Koch & L. Rabinowitsch, sowie O. Bang.

Allgemein wird angegeben, daß die Geflügelbacillen sich leichter züchten lassen und schneller wachsen. Ihre Vermehrung erfolgt bei Temperaturen zwischen 25 und 45°, das Optimum liegt bei 30—43° (Maffucci). Ihre Wachstumsbreite ist in dieser Beziehung also eine größere als die der Säugetierbacillen. Nach Maffucci bleibt ihre Lebensfähigkeit auf künstlichen Nährböden weit länger erhalten (1 bis 2 Jahre). Daß die Kulturmerkmale eine Trennung der Geflügelbacillen von den Säugetierbacillen ermöglichen, wird unter anderem bestritten von Hüppe und Fischel.

O. Bang[1] prüfte das Verhalten der mit Geflügeltuberkulose besäten Bouillon und fand, daß die Acidität der Bouillon ständig abnahm und schließlich einer alkalischen Reaktion Platz machte, die hochgradiger war, als die von Th. Smith beobachtete alkalische Endreaktion bei bovinen Bacillen.

Tierpathogenität. Im Gegensatz zu Säugetiertuberkelbacillen lassen sich Hühnertuberkulosebacillen leicht auf Hühner übertragen (Maffucci, Strauss & Gamaleia). Am sichersten wirkt nach Weber & Bofinger die intravenöse Impfung, die schon mit kleinen Mengen in kurzer Zeit den Tod der Tiere unter Abmagerung herbeiführt. Oft fehlen makroskopisch sichtbare Herde, die sonst am reichlichsten in der Leber in Gestalt winziger gelblicher Knötchen auftreten. Aber die unter den Zeichen parenchymatöser Degeneration erkrankten Organe enthalten enorme Mengen der Bacillen. Weniger akut wirkt die intraperitoneale Injektion (Bauchfelltuberkulose), noch weniger die intramuskuläre, bei der sich die Vermehrung der Bacillen auf die Impfstelle beschränkt, ihre Giftwirkung aber zum Tode der Tiere

führt. Leicht gelingt eine Infektion der Hühner durch Fütterung mit Kulturen oder Kadavern von infizierten Mäusen. Entsprechend den Erscheinungen bei der spontanen Erkrankung von Hühnern entwickelt sich eine schwere Darmtuberkulose und Tuberkulose der Leber.

Außer Hühnern konnten M. Koch & L. Rabinowitsch auch Raubvögel (Falken und Sperber) durch Fütterung infizieren, ebenso Kanarienvögel und Papageien. Tauben lassen sich gleichfalls infizieren (Strauss & Gamaleia), ebenso Enten (Maffucci).

Von Säugetieren erweisen sich Mäuse als empfänglich. Auf die intraperitoneale Injektion entwickelt sich eine Tuberkulose des Bauchfells und der Lungen unter enormer Vermehrung der Bacillen, gegen deren Gifte Mäuse sehr unempfindlich zu sein scheinen (Römer). Auch durch Fütterung gelingt die Infektion, ebenso durch subkutane Injektion, ohne das Auftreten wesentlicher anatomischer Veränderungen, aber unter Durchwucherung der Organe mit großen Mengen von Bacillen (Weber & Bofinger). Die Krankheitsdauer beträgt nach intraperitonealer Injektion etwa 2—4 Monate, nach subkutaner etwa 6 Monate, nach Fütterung 12 Monate.

Kaninchen sind nach Nocard, Yersin, Strauss & Gamaleia, Fischel, Kruse, Römer, Weber & Bofinger, Jancsó & Elfer u. a. auf verschiedene Weise (subkutan, intravenös, durch Fütterung) zu infizieren.

Die entstehenden Veränderungen tragen entweder den Charakter der Septikämie (sogenannter „Type Yersin") — Schwellungen der Organe ohne Knötchenbildung, Durchwucherung der Milz und Leber mit Bacillen — oder der akuten Miliartuberkulose („Type Villemin") oder endlich sie verlaufen ausgesprochen chronisch (Lokalisation besonders in Sehnenscheiden, Knochen, Gelenken, Hoden). Bestimmend für das Auftreten der einen oder anderen Form ist die Impfmenge, Impfart und die Virulenz der Stämme.

Inhalation rief in einem Versuch Weber & Bofingers Entstehung einer Desquamativpneumonie mit wenig nachweisbaren Bacillen hervor.

Meerschweinchen. Die Versuche mit Kulturen der Vogeltuberkelbacillen an Meerschweinchen haben bei den verschiedenen Forschern zu sehr verschiedenen Ergebnissen geführt. Während es Rivolta, Maffucci, Strauss & Gamaleia nicht gelang, Meerschweinchen zu infizieren und Weber & Bofinger bei subkutaner Impfung von 11 verschiedenen Stämmen nur Eiterherde an der Impfstelle und den regionären Drüsen, bei Verfütterung Eiterherde in den Darmfollikeln, Mesenterial- und Submaxillardrüsen entstehen sahen, und Jancsó & Elfer ähnliche Erfahrungen machten, beobachteten Römer sowie M. Koch & Rabinowitsch unter Umständen Erkrankungen der Meerschweinchen, wie nach Impfung mit Säugetiertuberkelbacillen. Ebensowenig übereinstimmend sind die Angaben über das Verhalten der Meerschweinchenvirulenz bei Passagen durch diese Tiere. Nach M. Koch & Rabinowitsch nimmt die Virulenz meist ab, nach Römer die Fähigkeit, Tuberkel zu erzeugen, zu. Weber & Bofinger sahen selbst nach 1—2 Jahre langem Aufenthalt im Meerschweinchenkörper keine Aenderung eintreten. Nach intraperitonealer Injektion kann bei Meerschweinchen Knötchenbildung, nach Weber & Bofinger

durch Fremdkörperwirkung, auftreten, nach Courmont & Dor sogar generalisierte Tuberkulose. In vielen Fällen erfolgt der Tod der intraperitoneal injizierten Tiere unter Abmagerung, aber ohne tuberkulöse Veränderungen, offenbar infolge von Giftbildung (Maffucci, Strauss & Gamaleia). Inhalation führt nicht zur Entwickelung einer Tuberkulose (Weber & Bofinger).

Rinder erkranken nach der subkutanen Injektion von Hühnertuberkelbacillen nicht an fortschreitender Tuberkulose. Die injizierten Bacillen rufen heftige Reaktionen an der Impfstelle hervor und werden in der regionären Drüse abgelagert, können hier sogar käsig-eitrige Prozesse, ähnlich wie bei Meerschweinchen, jedoch geringen Umfangs, hervorrufen. Sonst bilden sich keine Herde im Körper (Kossel, Weber & Heuss). Starke Giftwirkung für Rinder scheint aus den Versuchen Römers mit intravenöser Injektion hervorzugehen.

Verfütterung von Glyzerinbouillonkulturen (32 Kulturen) im Verlauf von 6 Wochen an ein Kalb rief in einem Versuch von Kossel, Weber & Heuss Entstehung von miliaren, gelblichen, zum Teil erweichten Herden in den Peyerschen Haufen, Mesenterialdrüsen und Retropharyngealdrüsen hervor, ohne daß die Entwickelung des Tieres im geringsten gestört wurde. Aehnliche Erfahrungen machten de Jong und Mettam.

Stärkere, aber auch im wesentlichen auf Darm und Mesenterialdrüsen beschränkte Veränderungen, mit starker Vermehrung der Bacillen erzielte O. Bang[2] durch Fütterung von Kälbern; die Tiere gingen im Verlauf von 5—8 Wochen zugrunde.

Bei Fütterungsversuchen an Ferkeln sahen de Jong und Titze gelbliche bacillenhaltige Herde in den Mesenterialdrüsen; letzterer beobachtete das Eindringen der Krankheitserreger auch in Milz und Leber, aber ohne krankhafte Veränderungen der Organe.

Ziegen sollen nach de Jong, Steriopulo empfänglich sein, der die Tiere nach intravenöser Injektion von Bacillen aus einem Darmknoten vom Huhn zugrunde gehen sah. Bei jungen Zicklein konnte O. Bang durch Verfütterung von Bouillonkulturen ulzeröse Erkrankung der Darmschleimhaut, Verkäsung der Gekrösdrüsen und Miliartuberkulose der Lungen hervorrufen. Calmette & Guérin erzielten keine Eutertuberkulose bei Ziegen durch Impfung in die Milchgänge.

Hunde sind nach Maffucci und Strauss selbst gegen intraperitoneale Impfung refraktär.

Pferde konnte O. Bang[2] mit großen Mengen Bouillonkulturen füttern, ohne daß sie erkrankten, bei einem $1^1/_2$-monatlichen Fohlen traten nach Verfütterung Ulcerationen der Darmschleimhaut, Verkäsung der Gekrös- und Portaldrüsen ohne Veränderungen in den übrigen Organen auf. Negativ verlief ein entsprechender Versuch Titzes bei einem 6 Monate alten Fohlen.

Die einander zum Teil widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Forscher lassen zwar erkennen, daß die Hühnertuberkelbacillen zur Vermehrung im Körper verschiedener Säugetiere befähigt sind, zeigen aber auch, daß keine besondere Neigung zum Auftreten generalisierter Tuberkelbildung besteht. Wo diese beobachtet ist, war sie keine konstante Erscheinung für den betreffenden Stamm. Die Erkrankung nach Verfütterung der Bacillen zeigt im Gegensatz zu der Wirkung boviner Bacillen gleichfalls geringe

Neigung zur Entwickelung einer über die Verdauungsorgane hinausschreitenden Tuberkulose.

Verbreitung. Die Tuberkelbacillen des Typus gallinaceus sind für die Entstehung der Tuberkulose bei den Vögeln in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle verantwortlich zu machen. Nach den Beobachtungen von M. Koch & Rabinowitsch an Vögeln des Berliner Zoologischen Gartens können nicht nur die Hühnervögel, sondern auch die Raubvögel, Sumpfvögel, Entenvögel, Tauben- und Sperlingsvögel, sowie Papageien durch spontane Infektion mit Hühnertuberkelbacillen tuberkulös werden (vgl. auch englische Kommission[c]). Spontaninfektionen von Säugetieren mit Bacillen des Typus gallinaceus sind bisher beobachtet worden bei dem Pferd (Nocard), dem Schwein (Weber & Bofinger, englische Kommission[c], de Jong[2]), der weißen Maus (de Jong[1]), der Hausmaus (Weber & Bofinger, M. Koch & L. Rabinowitsch), der grauen Ratte (M. Koch & L. Rabinowitsch), dem Rind (Johne & Frothingham, Stuurmann), dem Affen (L. Rabinowitsch[4]).

Daß auch beim Menschen Tuberkelbacillen des Typus gallinaceus in tuberkulösen Veränderungen vorkommen können, war schon nach den Beobachtungen von Kruse und Pansini anzunehmen. In neuerer Zeit hat Löwenstein den Nachweis der Anwesenheit von Hühnertuberkulosebacillen im Auswurf eines Schwindsüchtigen geführt (Weber[3]) und M. Koch & L. Rabinowitsch haben die gleichen Bakterien aus der Milz eines an Miliartuberkulose verstorbenen Mannes gezüchtet. Doch fehlt in allen diesen Fällen der Nachweis, daß die Hühnertuberkelbacillen die einzigen vorhandenen Erreger waren und daß nicht etwa außerdem noch Infektion mit Bacillen des Typus humanus bei den betreffenden Menschen vorlag. Jancsó & Elfer züchteten einen Hühnertuberkulosestamm aus den Mesenterialdrüsen eines 8-jährigen Mädchens.

II. Tuberkelbacillenähnliche Bakterien.

A. Tuberkelbacillen der Kaltblüter.

Spontane Erkrankungen bei Kaltblütern, die eine gewisse, oft allerdings nur oberflächliche, Aehnlichkeit mit tuberkulösen Herden von Warmblütern besitzen, sind beobachtet worden bei Schlangen: von Sibley, Gibbs & Shurley, Shattock, Hansemann, Sorgo & Suess, bei Fischen: von Bataillon, Dubard & Terre, bei Schildkröten: von Friedmann, bei Fröschen: von Rupprecht & Küster.

Zuerst von Bataillon, Dubard & Terre wurden aus den Veränderungen bei Fischen Bakterien gezüchtet, die mit den echten Tuberkelbacillen die allerdings nicht in gleichem Maße ausgeprägte Säurefestigkeit und eine gewisse Aehnlichkeit in der Form und im Aussehen der Kulturen teilen. Aehnliche Eigenschaften weisen die aus Fröschen von Küster, aus einer Blindschleiche von Möller und aus Schildkröten von Friedmann gezüchteten Stämme auf. Gemeinsam ist ihnen die Säurefestigkeit und Fähigkeit, bei 25 ^{0} und schon in wenigen Tagen zu üppigen Kulturen heranzuwachsen. Bei Bruttemperatur gedeihen sie zum Teil überhaupt nicht und sind daher auch nicht imstande, sich im Warmblüterorganismus zu vermehren.

Nach Weber & Taute gehören die sogenannten Kaltblütertuberkelbacillen zu einer Gruppe säurefester saprophytischer Stäbchen, die in

Moos, Erde, Schlamm verbreitet, häufig auch im Körper normaler Kaltblüter anzutreffen sind und „hier zu üppigem Wachstum gelangen können, wenn durch einen lokalen oder allgemeinen Krankheitsprozeß die Widerstandskraft des Organismus herabgesetzt ist". Vgl. auch den Abschnitt Variabilität und ferner die Bearbeitung der Kaltblütertuberkulose in diesem Handbuch.

B. Saprophytische säurefeste Bakterien.

Eine genauere Beschreibung der saprophytischen säurefesten Bakterien ist für ein Handbuch der pathogenen Mikroorganismen entbehrlich. Erwähnung verdienen sie insofern, als ihnen von manchen Forschern verwandtschaftliche Beziehungen zu den echten Tuberkelbacillen zugeschrieben werden und als diagnostische Irrtümer durch sie verursacht werden können. Hierher gehören der von Moeller auf Timotheegras gefundene und von ihm gezüchtete Timotheebacillus, der Moellersche Mistbacillus, die von Petri, Rabinowitsch[1], Beck[2] u. a. in der Kuhmilch, die von Petri, Rabinowitsch, Hormann & Morgenroth, Korn u. a. in Butter gefundenen, von Moeller auch aus dem Körper von Rindern und Schweinen isolierten Bakterien (vgl. A. Weber[1]), die säurefesten Stäbchen aus Wasser (vgl. S. 412). Aus dem menschlichen Körper wurden tuberkelbacillenähnliche Stäbchen gezüchtet von Rabinowitsch, Moeller, Marzinowsky, Karlinski, Mironescu, Czaplewski, Beck (Bac. tuberculoides II[2]). Vielleicht gehört hierher auch die Arloing-Courmontsche homogene Kultur, die allerdings M. Koch & L. Rabinowitsch geneigt sind als Hühnertuberkelbacillen aufzufassen.

Den erwähnten Bakterien gemeinsam ist eine mehr oder minder stark ausgeprägte Säure oder Säure-Alkoholfestigkeit, sowie die Neigung zu Bildung von Keulenformen und Verzweigungen namentlich im Tierkörper (Lubarsch, Abbott & Gildersleeve).

Sie gedeihen üppig schon auf gewöhnlichen Nährboden und nach einem Aufenthalt von wenigen Tagen bei Temperaturen von 20—37°. Das Aussehen der Kulturen erinnert an das der Tuberkelbacillen, man könnte sie als Karikaturen der letzteren bezeichnen.

In die Bauchhöhle von Meerschweinchen injiziert rufen sie oft gar keine Veränderungen hervor, mit Butter gemischt intraperitoneal verimpft, bewirken sie das Auftreten einer ausgedehnten fibrinös-eitrigen Peritonitis, an der die Tiere zugrundegehen können. Nach intravenöser Injektion findet man bei Kaninchen um den 12.—18. Tag Knötchenbildungen in den inneren Organen, besonders den Nieren, die weniger proliferativen und progressiven als suppurativen und exsudativen Vorgängen ihre Entstehung verdanken und in denen die aktinomycesähnlichen Umbildungen der injizierten Bakterien (s. S. 406) nach Abbott & Gildersleeve regelmäßig zu beobachten sind.

Bei Kälbern und Schweinen ruft weder die subkutane noch die intravenöse und intrapulmonäre Injektion tuberkuloseähnliche Veränderungen hervor (Abbott & Gildersleeve). Giftwirkung auf Rinder, die sich im Auftreten von Fieber und Atemnot äußerte, wurde von Kossel, Weber & Heuss nach intravenöser Injektion von Timotheebacillen beobachtet

Die Frage der Variabilität der verschiedenen Tuberkelbacillen.

Im vorhergehenden Kapitel wurde hervorgehoben, daß fast alle Forscher Unterschiede zwischen den Tuberkelbacillen verschiedener

Herkunft feststellen konnten, daß aber über die Bedeutung dieser Unterschiede eine Einigkeit noch nicht erzielt worden ist. So weit die Meinungsverschiedenheiten sich darauf beschränken, ob man verschiedene Species oder Varietäten oder Typen von Tuberkelbacillen annehmen soll, bewegen sich die Erörterungen auf rein theoretischem Boden. In dieser Beziehung ist es gut, sich an die Worte des Botanikers Sachs* zu erinnern, der schreibt: „Da man nun gerade die wichtigsten Eigenschaften der Pflanzen weder messen noch wägen kann, so ist es schwer, zum Teil selbst unmöglich zu bestimmen, d. h. durch Uebereinkunft festzustellen, welcher Betrag von Differenzen dazu gehört, um zwei verschiedene, aber ähnliche Pflanzenformen nicht als Varietäten, sondern als Species zu charakterisieren.“

Wenn bei der vorliegenden Schilderung der Ausdruck „Typus“ beibehalten ist, so mag es dem einzelnen überlassen bleiben, mit ihm den Begriff einer Species oder einer konstant gewordenen Varietät zu verbinden.

Besondere Besprechung verlangen aber die Ansichten mancher Forscher, die von einer Trennung überhaupt nichts wissen wollen, weil die Typen so variabel seien, daß der eine gelegentlich in den anderen überzugehen vermöge. Sie stützen ihre Anschauungen teils auf das natürliche Vorkommen von Uebergangsformen (L. Rabinowitsch, Beitzke, Fibiger und Jensen), teils auf die gelungene Umwandlung der Typen durch mehr oder minder künstliche Mittel (v. Behring, Römer, Dammann & Müssemeier, Eber, Mohler & Washbourn, O. Bang u. a.).

Als Uebergangsformen oder atypische Formen werden Kulturstämme bezeichnet, die hinsichtlich des Wachstums oder der Tierpathogenität Abweichungen erkennen lassen. In bezug auf die letzteren kann man Park & Krumwiede beipflichten, wenn sie sagen: „Je einfacher die Methoden, je idealer der Nährboden (ich füge hinzu: je frischer die Kulturen) und je größer die Zahl der Proben, um Unregelmäßigkeiten zu vermeiden, die nicht von uns, sondern von dem benutzten Nährmaterial abhängen, um so größer wird der Unterschied zwischen den beiden Typen sein und um so kleiner die Zahl der Kulturen mit Uebergangsmerkmalen.“ Daß einzelne Forscher sogenannte Uebergangsformen sehr häufig beobachten, andere nur selten und wieder andere überhaupt nicht, ist bezeichnend. Tatsächlich gelingt es bei den meisten der beschriebenen Uebergangskulturen nach der gegebenen Beschreibung, sie in den einen oder anderen Typus einzuordnen.

Auch die Ergebnisse der Tierversuche sind bis zu einem hohen Grade von der Methodik abhängig. Wer die intravenöse Verimpfung von Kulturaufschwemmungen auf Kaninchen und Rinder der subkutanen vorzieht, wird auf weniger gleichmäßige Resultate gefaßt sein müssen. Hierzu kommen die Einflüsse der Dosierung und der Unterschiede in der Empfänglichkeit bei einzelnen Tieren und Tierrassen. Endlich spielen Virulenzunterschiede innerhalb der Typen eine gewisse Rolle, wie sie z. B. Burckhardt für den humanen Typus betont und wie sie die englische Kommission für bovine Kulturen aus Lupus beobachtete. Jedoch ist zu bezweifeln, daß diese soweit gehen können, wie es Mietzsch auf Grund der Untersuchung einer von Schroeder aus

*) Lehrbuch der Botanik, Leipzig 1874, S. 901/2.

Sputum gezüchteten Kultur des Typus humanus annimmt, daß nämlich die Virulenz für Kaninchen hoch sein kann, während sie für Rinder fehlt. Die abweichenden Resultate, die Möllers bei der Untersuchung von Tuberkelbacillen aus dem Sputum desselben Schwindsüchtigen erhielt, machen es wahrscheinlich, daß die Deutung des Mietzsch-Schroederschen Befundes als Beweis für das Vorkommen kaninchenvirulenter aber nicht rinderpathogener Stämme nicht richtig ist. (Vergl. auch Park und Krumwiede.)

Bei der Beurteilung der Angaben über das Vorkommen atypischer Stämme ist ferner noch zu berücksichtigen, daß die Abweichungen sich gewöhnlich nur auf einzelne Merkmale beziehen und daß sie nicht bei allen Proben des gleichen Materials vorhanden sind. In manchen Fällen mag auch das Vorhandensein einer Mischkultur von mehreren Typen einen Uebergangsstamm vorgetäuscht haben (englische Kommission[c]).

Von den Forschern, bei deren Untersuchungen atypische oder Uebergangskulturen nicht beobachtet wurden, die vielmehr angeben, daß die Einordnung der bei Säugetiertuberkulose gezüchteten Bacillen in die beiden Typen je nach ihren biologischen und tierpathogenen Eigenschaften keine Schwierigkeiten bereitete, seien genannt, Smith, Ravenel, Kossel, Weber & Heuss, Weber & Taute, Oehlecker, Dieterlen, Gaffky, Kleine, Henschen, Jundell & Svenson, Kitasato, Zwick, Burckhardt, Jancsó & Elfer, Möllers, Rothe, Park & Krumwiede.

Die Behauptung, daß sich die Typen durch Tierpassagen verändern lassen, gründet sich auf Versuche, die zum Teil mit Säugetiertuberkelbacillen, zum Teil mit den Erregern der Hühnertuberkulose an verschiedenen Tieren ausgeführt worden sind.

Versuche, die künstliche Umwandlung eines Typus in den anderen herbeizuführen, mußten sich bei den Säugetiertuberkelbacillen naturgemäß auf den Typus humanus beschränken. Am meisten hat man sich bemüht, seinen Uebergang in den bovinen Typus zu erreichen vermittels Passagen durch Ziegen und Rinder.

Durch Ziegenpassage wollen eine völlige Umwandlung erzielt haben Behring und Römer (10 Monate langer Aufenthalt im Körper einer Ziege) Dammann und Müssemeier (Passage durch mehrere Ziegen), de Jong (3 Jahre und 145 Tage langer Aufenthalt im Körper einer Ziege). Dagegen berichtet Weber über Kulturstämme des Typus humanus, die bei Passagen in dem einen Fall durch 5 Ziegen innerhalb 284 Tagen, in dem andern durch 8 Ziegen innerhalb 516 Tagen, keinerlei Veränderungen aufwiesen. Auch Römer konnte denselben Stamm, der sich in der einen Ziege umgewandelt haben sollte, aus einer zweiten Ziege nach $1^1/_2$-jähriger Beobachtungszeit in seinen Eigenschaften unverändert wiedergewinnen. Umwandlung des Humanus in den Bovinus durch längeren Aufenthalt im Rinderkörper oder durch Rinderpassagen will Eber beobachtet haben. Entgegengesetzte Ergebnisse werden von Weber[4] berichtet, der einen Kulturstamm des Typus humanus bei einer vierfachen 685 Tage dauernden Rinderpassage sich in keiner Weise verändern sah, ebensowenig wie einen zweiten humanen Stamm, der 1 Jahr 7 Monate im Körper eines Rindes verweilt hatte. Aus einem Schwein, das 3 Monate lang täglich mit 15 verschiedenen humanen Stämmen gefüttert war, wurden von Weber nach 318-tägiger Beobachtungszeit aus den Lungen Tuberkelbacillen isoliert,

die alle Eigenschaften des humanen Typus unverändert erkennen ließen. (Vgl. auch Dean und Todd, Gratia, Pearson und Gilliland.)

Die Beweiskraft der angeblich gelungenen Umwandlungsversuche wird u. a. von Kossel, sowie von Park & Krumwiede bezweifelt. Die von ihnen angeführten Gegengründe sind die Ungleichmäßigkeit der Ergebnisse, selbst bei Benutzung desselben Kulturstammes, die plötzliche Veränderung der Eigenschaften, ohne daß Zwischenstufen beobachtet werden und die Unmöglichkeit, die Spontaninfektion der zu den Passagen benutzten Tiere mit bovinen Keimen vor oder während der Versuchszeit mit Sicherheit auszuschließen. Endlich darf nicht übersehen werden, daß Fälle von Tuberkulose beim Menschen vorkommen, in denen Tuberkelbacillen des Typus bovinus neben denen des Typus humanus vorhanden sind (vgl. Kossel[2,3]). Wird eine solche Mischung Tieren einverleibt, die nur für den bovinen Keim empfänglich sind, so kann dieser allein sich vermehren. Die durch ihn gebildeten tuberkulösen Herde werden bei weiterer Uebertragung auf Tiere oder auf künstliche Nährböden wieder nur zur Entwickelung von bovinen Keimen führen. Es muß daher die weitere Forderung erhoben werden, daß Passagenversuche nicht von Organstücken, sondern nur von Reinkulturen ausgehen, die nachgewiesenermaßen ausschließlich Keime des humanen Typus enthalten.

Aber selbst wenn es erwiesen wäre, daß der humane Typus künstlich in den bovinen übergeführt werden kann, so wäre damit noch nicht bewiesen, daß die gleiche Umwandlung sich unter natürlichen Bedingungen vollzieht und daß der in den menschlichen Körper aufgenommene bovine Keim hier die Eigenschaften des Typus humanus gewinnt.

Die Berechtigung dieser letzteren Anschauung vertreten Fibiger & Jensen, sowie Dammann & Rabinowitsch unter Hinweis auf Beobachtungen an zwei Personen, die sich anscheinend im Schlachthaus eine Hautinfektion mit Tuberkelbacillen zugezogen hatten.

Fibiger & Jensen fanden bei der Sektion eines Mannes, der seit etwa 5—6 Jahren an einer Tuberculosis cutis verrucosa gelitten hatte, tuberkulöse Herde in den inneren Organen. Aus den Hautveränderungen züchteten sie Tuberkelbacillen des Typus bovinus, aus den Herden in der Lunge, in der Niere und im Hoden solche des Typus humanus. Dammann und Rabinowitsch züchteten bei einem Fleischer, der sich beim Sortieren von Abfallfleisch an der Hand verletzt hatte, $6^1/_2$ Monate nach der Verletzung aus einem tuberkulös gewordenen Metacarpus und aus einer Axillardrüse ,,atypische" Tuberkelbacillen, die sie als in Umwandlung begriffen ansehen.

Der hypothetischen Annahme, daß die in beiden Fällen gefundenen humanen oder atypischen Keime aus ursprünglich bovinen Keimen durch allmähliche Umbildung hervorgegangen seien und nicht etwa Doppelinfektionen vorgelegen haben, widersprechen die zahlreichen Beobachtungen, die zeigen, daß bovine Keime im menschlichen Körper jahrelang ihre charakteristischen Eigenschaften bewahren. Für die Hautinfektion der Fleischer wurde dies nachgewiesen durch Kleine, der 8 Jahre nach Aufnahme boviner Keime in die Haut aus den entstandenen Hautveränderungen typische bovine Tuberkelbacillen züchtete und dasselbe ist zu schließen aus den S. 457 aufgeführten

Befunden von typischen bovinen Tuberkelbacillen in den inneren Organen, einschließlich der Lungen, von Menschen verschiedener Altersklassen.

Abnahme der Virulenz bei Erhaltung der sonstigen Eigentümlichkeiten beobachtete die englische Kommission[c] bei bovinen Bacillen nur in Lupusfällen.

Die Variabilität der Säugetiertuberkelbacillen hat man ferner abzuleiten versucht aus Versuchen an Kaltblütern.

Bataillon, Dubard & Terre nahmen auf Grund von Versuchen an Fischen an, daß Säugetiertuberkelbacillen sich im Kaltblüter in sogenannte Kaltblütertuberkelbacillen umwandeln, zu gleichen Anschauungen kamen Friedmann durch Versuche an Schildkröten, Dieudonné an Fröschen (vgl. auch Küster), Bertarelli an Varanus, Sorgo & Suess an Ringelnattern, Aeskulapschlangen und Zornnattern. Schon Herr, Sion, Morey, Cornet und Meyer haben die Vermutung ausgesprochen, daß die aus den Kaltblütern nach Einverleibung von Säugetiertuberkelbacillen gezüchteten Bakterien gar nicht von den letzteren abstammten, sondern säurefeste parasitische Keime aus dem Organismus der Kaltblüter gewesen seien, Weber & Taute haben sodann nachgewiesen, daß säurefeste Stäbchen als mehr oder weniger harmlose Schmarotzer bei Kaltblütern häufig vorkommen. Sowohl aus Fröschen, die mit Tuberkelbacillen geimpft waren, als aus ungeimpften Fröschen konnten sie säurefeste Stäbchen mit den Eigenschaften der Kaltblütertuberkelbacillen züchten und andererseits nachweisen, daß die Warmblüter-Tuberkelbacillen selbst nach monatelangem Aufenthalt in Froschkörper ihre Eigenschaften nicht verändert hatten. Unbeeinflußt durch Aufenthalt im Kaltblüter blieben die Tuberkelbacillen auch in den Versuchen von Gottstein an Fröschen und Schildkröten, von Cohn an Fröschen, von Moriya an Schildkröten und Bufo-Kröten, von Tsukiyama an Eidechsen und Ringelnattern, von Jancsó & Elfer an Eidechsen, Fröschen, Ringelnattern und Kreuzottern.

Die Versuche an Kaltblütern dürfen daher nicht als einwandfreier Beweis für die Variabilität der Typen angesehen werden.

Eine Umwandlung der Hühnertuberkelbacillen in Säugetiertuberkelbacillen und umgekehrt haben verschiedene Forscher zu erreichen versucht.

Nocard glaubt dadurch, daß er menschliche Tuberkelbacillen in einem Kollodiumsäckchen eingeschlossen in die Bauchhöhle von Hühnern brachte und die wieder herausgezüchteten Keime auf ein zweites und drittes Huhn übertrug, eine Umbildung in Hühnertuberkelbacillen herbeigeführt zu haben. Dasselbe Ergebnis will Wiener erzielt haben, während Gramatschikoff auf die gleiche Weise nur langsam Abschwächung, aber keine Typenänderung eintreten sah. Schon früher hatten Hüppe & Fischel angegeben, daß es durch Veränderungen der Nährmedien gelingt, die Unterschiede in den Wachstumserscheinungen zu verwischen.

Andrerseits sahen Weber und Bofinger die Hühnertuberkelbacillen selbst nach 1—2-jährigem Aufenthalt im Körper von Mäusen und Meerschweinchen die Virulenz für Hühner in gleicher Höhe beibehalten und vermißten eine Steigerung der Virulenz für Meerschweinchen. Ebensowenig gelang es M. Koch und L. Rabinowitsch, die Virulenz für Säugetiere durch Passagen zu steigern, im Gegenteil nahm sie mitunter ab. O. Bang dagegen kam zu völlig anderen Ergebnissen. Während die

meisten Forscher (s. S. 457) die Rindertuberkelbacillen für Hühner nicht pathogen fanden, erzielte er bei 3 Stämmen von bovinen Bacillen durch intravenöse und in einem Falle auch durch subkutane Impfung akut verlaufende Tuberkulose bei Hühnern. Ueberhaupt erwiesen sich ihm 67 Proz. der untersuchten Säugetierstämme als mehr oder weniger virulent für Hühner. Weichen die Angaben von Bang schon in dieser Hinsicht von den Erfahrungen anderer Forscher ab, so ist dies noch mehr der Fall bei den Umwandlungsversuchen, die mit einer überraschenden Leichtigkeit gelangen. Er brauchte nur die verriebenen Milzherde eines mit Rindertuberkulose geimpften Meerschweinchens jungen Hühnern intravenös zu injizieren und aus den bei der Tötung der Tiere nach 7 Monaten gefundenen Knötchen in Leber und Lunge Kulturen anzulegen, um Bacillen des Typus gallinaceus zu erhalten. In anderen Fällen ging er so vor, daß er Verreibungen der Organe der mit Rindertuberkulose intravenös infizierten Hühner Kaninchen in die Ohrvene einspritzte und dann auf Hühner zurückimpfte, oder auch aus den Kaninchen Kulturen anlegte. Auf beide Arten gewann er Bacillen mit den Eigenschaften des Typus gallinaceus. Bangs Versuche sind von anderer Seite bisher nicht bestätigt worden. Die von Jancsó & Elfer zum Teil nach der Methode von Nocard angestellten Versuche, bovine und humane Tuberkelbacillen durch Hühnerpassagen umzuwandeln, verliefen ergebnislos, ebenso wie die umgekehrten Experimente mit Hühnertuberkelbacillen.

Bei den sich widersprechenden Ergebnissen der verschiedenen Forscher ist es schwer, ein endgültiges Urteil zu fällen. Die Schwierigkeit, Spontaninfektionen bei den zur Passage benutzten Tieren auszuschließen, bildet das größte und, wie es scheint, fast unüberwindliche Hindernis, das sich einer einwandfreien Bearbeitung der Frage entgegenstellt. Es ist daher begreiflich, wenn den Ergebnissen derjenigen Forscher, denen es gelang, die zu den Passagen herangezogenen Kulturstämme in ihren Eigenschaften unverändert wiederzugewinnen, die größere Beweiskraft beigemessen wird.

Aber selbst wenn es bewiesen wäre, daß es gelingt, durch künstliche Einwirkungen diese oder jene Eigenschaft der Typen zu ändern und die Unterschiede zu verwischen, so bleibt immer noch die Frage offen, ob unter natürlichen Verhältnissen dasselbe eintritt. Bei der Annahme einer solchen Umwandlung müßte man „ein seltenes Zusammentreffen von Bedingungen, die nötig sind, um ein solches neues Produkt entstehen zu lassen" (Th. Smith[6]), voraussetzen. Dafür, daß eine sprunghafte Umbildung wesentlicher Eigenschaften, namentlich launische Aenderungen in der Pathogenität für verschiedene Tiere unter natürlichen Verhältnissen zustande kommt, fehlen die Beweise völlig. Vielmehr ist durch die oben erwähnten Befunde von Bacillen des Typus bovinus bei menschlicher Tuberkulose der Beweis des Gegenteils für eine erhebliche Zahl von Fällen erbracht worden.

Fände wirklich eine Umwandlung des Typus bovinus in den Typus humanus im menschlichen Körper statt, so wäre damit aufs neue bewiesen, daß der menschliche Organismus dem Typus bovinus gegenüber sich ganz anders verhält wie der Rinderkörper. Und auch in diesem Falle würde man zu der Annahme gedrängt, daß die Anpassung an den menschlichen Organismus die Pathogenität für diesen steigert und daß der durch Umwandlung aus dem bovinen Keim hervorgegangene humane Tuberkelbacillus zur Verbreitung der

Tuberkulose unter dem Menschengeschlecht weit geeigneter geworden ist, als der an den Rinderkörper angepaßte Typus bovinus.

Literatur.

Abbott & Gildersleeve, Studies of Rockefeller institute for medic. research, Vol. 1, **1904**.
Arloing, XI. Congr. intern. d'hyg., Brüssel **1903**.
[1] Arloing & Courmont, XIII. Congr. intern. de méd., Paris **1900**; Section de bacteriol., p. 175.
[2] — — Compt. rend. acad. sc., T. 126, p. 1319, 1898.
Arpad, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 34, 117, **1904**.
Baermann & Halberstädter, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 37, 612, **1911**.
[1] Bang, O., Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, S. 34, **1907**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 461, **1908**.
Bataillon, Dubard & Terre, Compt. rend. soc. Biol., **1897**, p. 446.
Baumgarten, Jahresber. pathog. Mikroorg., **1891**, S. 666.
[1] Beck, M., Festschr. f. Rob. Koch, Jena **1903**.
[2] — Tub.-Arb. Kais. Ges.-Amt, H. 3, S. 145, **1905**.
[1] v. Behring, Behringwerkmitteilungen, H. 2, S. 42, **1907**.
[2] v. Behring, Römer, Beitr. z. exper. Ther., H. 5, **1902**.
Beitzke, Virchows Arch., Bd. 194, Beiheft, **1908**.
Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 403, **1905**.
[1] Bollinger, Arch. f. exper. Pathologie, Bd. 1, **1873**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1894**, Nr. 5.
Burkhardt, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 106, **1910**.
Calmette & Guérin, Ann. de l'inst. Pasteur, **1905**, Nr. 601.
Chauveau, Gazette hebdom., **1872**, p. 215; 2. Congr. pour l'étude de la tub., **1891**, p. 51.
Cobbet, Second. interim. report royal comm. tub., Appendix, Vol. 3, 23, **1907**.
Cohn, Dissert. Freiburg, **1906**.
Cornet & Meyer, Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, **1903**.
Courmont & Dor, Congr. pour l'étude de la tub., Paris **1891**, p. 119.
Crookshank, Transact. of pathol. soc., London **1891**.
Czaplewsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 97, **1898**.
Dammann & Müssemeier, Beziehungen zwischen Tuberkulose der Menschen und Tiere. Hannover **1905**.
Dammann & Rabinowitsch, Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 12, 441, **1908**.
Dammann & Stedefelder, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 24.
Dean & Todd, The Lancet, 1. November **1902**.
Délépine, Veterinary Journal, Vol. 8, Nr. 23/24, **1901**.
Dieterlen, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 10, S. 101, **1910**.
Dieudonné, Sitzungsbericht phys.-med. Ges. Würzburg, **1902**, **1903**.
Dinwiddie, Arcansas agric. exper. stat. Bulletin 63, **1899**; Journ. Americ. med. assoc., **1902**, Nr. 25.
[1] Dorset, Bur. anim. Ind. Dept. agric. Washington. Bull. 52, Part I, **1904**.
[2] — American medicine, Vol. 3, 555, **1902**.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, 276, **1903**.
v. Dungern & Smidt, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 23, 570, **1906**.
[1] Eber, Beitr. z. Klinik der Tub., Bd. 3, 257, **1905**; daselbst Bd. 5, 207, **1906**; Berl. tierärztl. Wochenschr., **1906**, S. 527; Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, **1908**, S. 374.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, 193, **1911**.
Englische Tuberkulosekommission (Royal commission on tuberculosis [human and bovine]). a) Interim Report, **1904**. b) Second Interim Report, Part I; Part II, Appendix, Vol. 1—4, **1907**. c) Final Report, Part I, **1911**; Part II, Appendix, Vol. 1—5, **1911**.
[1] Fibiger & Jensen, Berl. klin. Wochenschr., **1902**, **1904**, **1907**, **1908**.
[2] — — Contribution à l'étude du rapport entre la tuberc. de l'homme et celle du bétail. Copenhague **1905**.
Fischel, Untersuch. über Morph. u. Biol. des Tub.-Erreg., Wien u. Leipzig **1893**; Fortschr. d. Med., **1892**, S. 908.
Fraenkel, C., Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 15.
Friedmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 647, **1903**; Zeitschr. f. Tub., Bd. 4, 439, **1903**.

Fritsche, E., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, 453, **1902**.
Frothingham, Ann. rep. board of cattle comm. Massachusetts, **1897**.
Gaffky, Tuberculosis, Bd. 6, 437, **1907**.
Gaiser, Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakt., Tübingen, Bd. 2, **1893**.
Gerlach, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 1, 1; Virch. Arch., Bd. 51, 290, **1870**.
Gottstein, Hyg. Rundschau, **1905**.
Gramatschikoff, Centralbl. f. allgem. Pathol., **1891**, Nr. 25.
Gratia, XI. internat. Hygiene-Kongreß, Brüssel. Rapport, Bd. 2, **1903**.
Griffith, Royal Commiss. on Tub. Final report, Appendix, Vol. 1, 28, **1911**.
Hamilton & Young, Univ. Aberdeen, Dep. agric., report **1903**. (Transact. Highl. and agric. soc. of Scotland.)
Henschen, Jundell, Svensson, La lutte contre la tub. en Suède. Congr. intern. tuberc. Paris, **1905**.
Herr, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 198, **1901**.
[1]Hess, A., Stud. research. labor. Dep. of health New York, Vol. 4, 64, **1908/9**.
[2]— Journ. Americ. med. assoc., Vol. 53, 916, **1909**.
Heymans, Bulletin acad. royale belgique, Vol. 18, Nr. 6, **1904**.
Holzinger, Inaug.-Diss. Gießen, **1907**.
Hormann & Morgenroth, Hyg. Rundschau, **1898**, Nr. 5 u. 22.
Hüppe, Transact. 7. intern. Congr. Hyg., London, Vol. 2, 220, **1891**.
Jancsó & Elfer, Beitr. z. Klinik d. Tub. Bd. 18, Heft 2, **1910**.
Jatta & Cosco, Ricerche speriment. sulla Tub. dell'uomo e dei bovini. Roma **1905**.
Johne & Frothingham, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 21, 438, **1895**.
[1]de Jong, XI. Congr. intern. d'hygiène etc., Brüssel **1903**.
[2]— VIII. Congr. intern. méd. vétér., Budapest **1905**.
[3]— Ann. Inst. Pasteur, **1910**, p. 895.
[1]Karlinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 521, **1901**.
[2]— Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 8, Nr. 1/2 und 6, **1904**.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 517, **1909**.
Kitt, Berichte der Münchener Tierarzneischule, **1879/80**.
Klebs, Virch. Arch. Bd. 44, **1868**; Bd. 49, **1870**; Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **1873**.
Kleine, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 52, 495, **1906**.
Koch, M., & Rabinowitsch, L., Virch. Arch., Bd. 190 (Beiheft), **1907**.
[1]Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
[2]— Ueber bakteriologische Forschung. Berlin, A. Hirschwaldt, **1890**.
[3]— British Congress on Tuberculosis, **1901**, Transactions, p. 23.
[4]— Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 33.
[5]— International Congress on Tub., Washington **1908**.
[6]Koch, R., & Schütz, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., **1902**.
Korn, Arch. f. Hyg., Bd. 36, **1899**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 532, **1899**.
[1]Kossel, H., Congr. intern. de tub., Paris **1905**; Zeitschr. f. Tub., Bd. 8, 101, **1906**.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1972.
[3]— Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 740.
[4]Kossel, Weber & Heuss, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Heft 1, **1904**.
[5]— — — Ebenda, Heft 3, **1905**.
Kraus & Gross, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
Krompecher & Zimmermann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 580, **1903**.
Kruse, Zieglers Beiträge zur pathol. Anat., Bd. 12, 544, **1893**.
Küster, Ueber Kaltblütertuberkulose. Leipzig, A. Barth, **1905**.
Lignières, XI. Congr. intern. d'Hygiène, Brüssel **1903**.
Link, Arch. f. Hyg., Bd. 53, 264.
Löwenstein, Zeitschr. f. Tub. u. Heilstättenw., Bd. 7, 491, **1905**.
Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 187, **1899**.
Macfadyean, Lancet, **1903**, Nr. 11.
Maffucci, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 445, **1892**.
Marzinowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 39, **1900**.
Matzuschita, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 125, **1899**.
Meier, O., Inaug.-Diss. Freiburg, **1903**.
Mettam, Proc. Royal Irish Acad., Vol. 26, **1907**.
Meyer, Dissert. Gießen, **1910**.
Mietzsch, Arb. Pathol. Instit. Tübingen, Bd. 7, 306, **1910**; Beitr. z. Klinik d. Tub., Bd. 12, 347.

Mironescu, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 497, 1901.
[1] Moeller, A., Therap. Monatshefte, Nov. 1898.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1898, S. 376.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 513, 1901.
[4] — Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 466.
[5] — Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 718.
Möllers, Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 5; Veröffentl. der Rob.-Koch-Stift., 1911, H. 1.
Mohler & Washbourn, XXV. ann. report bur. anim. ind., Washington 1910.
Moore, Proceed. Americ. veterin. assoc., 1903, p. 169.
Morey, Thèse Lyon, 1900.
Moriya, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 294, 1908.
[1] Nocard, Bull. soc. centr. méd. vétér., 1896, p. 248.
[2] — Ann. de l'inst. Pasteur, 1898, p. 561.
[3] — Rec. de méd. vét., 1900, Nr. 23.
Oehlecker, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 6, 1907.
Park & Krumwiede etc., Stud. res. lab. dep. health New York, Vol. 4, 1908/9; Vol. 5, 1910.
Pearson & Gilliland, Philadelphia Medic. Journ., Nov. 1902.
Petri, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 14, H. 1, 1898.
Preisz, Zeitschr. f. Tub., Bd. 6, Nr. 3, 1904.
Pütz, Beziehungen der Tuberkulose des Menschen zur Tuberkulose der Tiere. Stuttgart 1883.
Pupier, Unité de la tuberc. hum. et anim. Paris 1903.
[1] Rabinowitsch, L., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 26, 1897; Deutsche med. Wochenschr., 1899, S. 5.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 26.
[3] — Beziehungen zwischen Tuberkulose der Menschen und Tiere. Berlin 1906.
[4] — Virch. Arch., Bd. 190 (Beiheft), 1907.
[1] Ravenel, Transact. Congr. Tub., Vol. 3, 553, London 1901.
[2] — Univ. Penna Medic. Bulletin, Vol. 14, 453, 1902.
[3] — Ebenda, Vol. 15, 66, 1902.
Rivolta, Giorn. di anatom. e fisiol., Vol. 1, 122, 1889.
Römer, Beiträge zur experimentellen Therapie. Marburg, H. 6, 1003.
Rothe, Veröffentl. der R.-Koch-Stiftung, Heft 2, 1911; Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 8.
Rupprecht, Inaug.-Diss. Freiburg, 1904.
Schottelius, Zieglers Beiträge, Bd. 33, S. 32, 1902; Rindfleisch-Festschrift, Leipzig 1907.
Schrumm, Inaug.-Dissert. Bern, 1910.
[1] de Schweinitz, Dorset & Schroeder, Bur. anim. industry, dep. agric. Washington, Bull. Nr. 51.
[2] — — — Ebenda, Bull. 52, Part 2, 1905.
Sidney Martin, Report Royal Comm. tuberc. food, Part 3, Appendix, 1896.
Siedamgrotzky, Arch. für wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 8, 174.
Sion, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 710, 1900.
[1] Smith, Th., Journ. exper. med., Vol. 3, 451, 1898.
[2] — Journ. of Boston soc. med. sc., 1898, Nov.
[3] — Transact first ann. med. nation. assoc. for the study and prevention of tuberc.
[4] — Journ. med. research., Vol. 13, Nr. 3, 1905.
[5] — Ebenda, Vol. 23, 185, 1910.
[6] — Boston medic. and surgic. journal, Vol. 159, 707, 1908.
[7] — Transact. Mass. med. soc., 1907.
Smith, Th., & Brown, H., Journ. med. research, Vol. 16, Nr. 3, 1907.
Sorgo & Suess, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 422, 1907.
Spengler, C., Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 9.
Spronck & Hufnagel, Semaine médicale, 1902, Nr. 42.
Stenström & Svensson, Zeitschr. f. Tiermed., 1902, Nr. 4.
Steriopulo, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 34, 293, 1904.
Straus, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
Straus & Gamaleia, vgl. Straus.
[1] Stuurmann, Dissert. Leiden, 1903.
[2] — Rapport 9. Congr. méd. vét., Haag 1909.
Tatowessianz, Inaug.-Dissert. Tübingen, 1906.
Thieringer, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1911, S. 234.

Titze, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 9, S. 50, **1908**.
Titze & Weidanz, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 9, S. 79, **1908**.
Tsukiyama, Dissert. Gießen, **1908**.
Vagedes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 276, **1898**.
Villemin, Etudes sur la tuberculose. Paris **1868**.
[1] Virchow, Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1880**, Nr. 14.
Weber, Arthur, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.
[1] Weber, Aug., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 251, **1902**.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 1980.
[3] — Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 6, S. 1, **1907**.
[4] — Ebenda, H. 6, S. 77, **1907**.
[5] — Dieses Handbuch, 1. Aufl., Ergänzungsband 1, S. 107, **1907**.
Weber, A., & Bofinger, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, **1904**.
[1] Weber & Taute, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 3, S. 110, **1905**.
[2] — — Ebenda, H. 6, S. 18, **1907**.
Weber, A., & Titze, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 10, S. 146, **1910**.
Weber, A. Titze & Weidanz, Ebenda, H. 9, S. 59, **1908**.
Weber, A., Titze, Schütz & Holland, Ebenda, H. 9, S. 27, **1908**.
Westenhoeffer, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 14.
Wiener, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, S. 581.
Wolbach & Ernst, Stud. Rockefeller Instit. med. research, Vol. 2, 313, **1904**; Vol. 3, **1905**.
Yersin, Ann. de l'instit. Pasteur, **1880**, S. 245.
Zwick, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1906**, Nr. 3; Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, Bd. 4, H. 3.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 1. Auswurf eines Schwindsüchtigen. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Vergr. 2100:1.

In dem gefärbten Bakterienleib treten hier und da helle Lücken hervor. Die in einem größeren Haufen gelagerten Tuberkelbacillen erscheinen wie durch eine Kittsubstanz miteinander verbunden.

Fig. 2. Derselbe Auswurf. Färbung nach Much. Vergr. 2100:1.

Die Tuberkelbacillen erscheinen nicht gleichmäßig stark mit Farbstoff imprägniert, sondern es zeigen sich mehr oder weniger zahlreiche intensiv gefärbte rundliche Körner im nur andeutungsweise gefärbten Bakterienleib. Die Körner können die verschiedensten Stellen der Bakterienzelle einnehmen, oft ziehen sie sich, in einer Reihe hintereinander angeordnet, durch die ganze Länge der Zelle. In Gruppen liegen die Körner da, wo eine Anzahl Tuberkelbacillen zu Haufen vereinigt sind. Hier kann der Eindruck extracellulär liegender Einzelkörner hervorgerufen werden.

Fig. 3. Derselbe Auswurf. Färbung nach Weiss. Vergr. 2100:1.

Im rot gefärbten Bakterienleib liegen schwarzblaue, rundliche oder ovale Körnchen; ihre Zahl ist kleiner als bei Muchscher Färbung. Zuweilen ragen sie über den Rand der Bakterienzelle vor, als ob sie im Begriff wären herauszutreten. Da wo Tuberkelbacillen in Haufen liegen, finden sich die Körner in unregelmäßiger Gruppierung innerhalb einer rot gefärbten Grundsubstanz, deren Zusammensetzung aus einzelnen Stäbchen nicht mehr zu erkennen ist.

Fig. 4. Ausstrichpräparat von Glyzerin-Fleischbouillon-Kultur der Tuberkelbacillen des Typus bovinus. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Vergr. 2100:1.

Die Bacillen haben sich mit dem Farbstoff nicht gleichmäßig imprägniert. Mehr oder weniger große Abschnitte des Bakterienleibes sind nur schwach gefärbt, dafür liegen meist an den Enden oder auch in der Mitte stark gefärbte rundliche oder länglich ovale Granula. An den kürzesten Formen nehmen die Granula fast die ganze Ausdehnung der Zelle ein, so daß nur ganz geringe Mengen der schwach gefärbten Substanz vorhanden sind. Die Bacillen sind sehr verschiedener Länge; ganz kurze, fast punktförmige, liegen neben sehr langen Stäbchen.

Fig. 5. Ausstrichpräparat von Glyzerinfleischbouillonkultur der Tuberkelbacillen des Typus humanus. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Vergr. 2100:1.

Gleichmäßig gefärbte und geformte Bacillen, meist deutlich gekrümmt, einzelne S-Formen.

Tafel II.

Nach Lumière-Aufnahmen von Dr. K. Laubenheimer-Heidelberg.

Fig. 1. Tuberkelbacillen des Typus humanus. Glyzerinbouillonkultur. Dicke faltige Oberflächenhaut.

Fig. 2. Tuberkelbacillen des Typus bovinus. Glyzerinbouillonkultur gleichen Alters wie Fig 1. Dünnes Häutchen mit einzelnen warzigen Verdickungen.

Fig. 1.

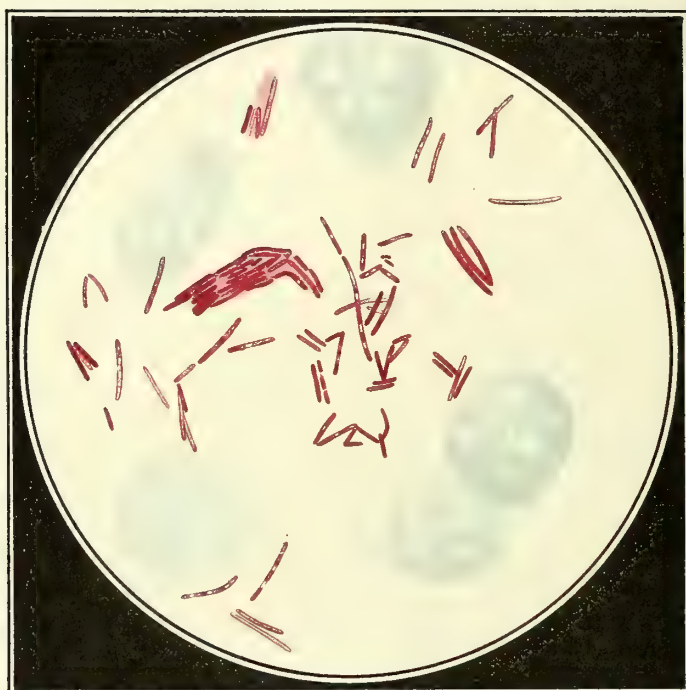


Fig. 1. Auswurf eines Schwindsüchtigen.
Färbung nach Ziehl. Vergr. = 2100 : 1.

Fig. 2. Derselbe Auswurf.
Färbung nach Much. Vergr. = 2100 : 1.

Fig. 3. Derselbe Auswurf.
Färbung nach Weiss. Vergr. = 2100 : 1.

Fig. 4. Glycerin-Bouillon-Cultur von Tuberkel-Bacillen des Typus bovinus.
Färbung nach Ziehl. Vergr. 2100 : 1.

Fig. 5. Desgleichen des Typus humanus.

L. Schröter del.

Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 = $\frac{1}{100}$ mm

Fig. 1–5 gez. mit Zeiss 2 mm Im – 12 – 14,7 = 2100 : 1.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig



Fig. 2.



Fig. 1.

K. Laubenheimer phot.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Zweiter Teil.

Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. **Georg Cornet**,
Berlin und Reichenhall.

Mit 3 Figuren im Text.

I. Histologie und pathologische Anatomie.

Zur Charakterisierung des Tuberkelbacillus gehört mit in erster Reihe seine Eigenschaft, im tierischen Gewebe eine Knötchenkrankheit zu erzeugen. Wir wissen, daß diese Fähigkeit ihm nicht allein zukommt, sondern daß er sie bis zu einem gewissen Grade mit seinen Verwandten, den „Strahlenpilzen" oder „Streptotricheen" teilt, sofern diese überhaupt pathogene Eigenschaften besitzen; jedoch ist der ätiologisch echte Tuberkel durch histologische Eigentümlichkeiten von allen ähnlichen Gebilden unterschieden.

Zum Studium seiner Struktur, besonders aber seiner Histogenese, ist außer der Untersuchung spontaner Läsionen besonders auch der Tierversuch erforderlich, der den Vorteil bietet, Affektionen beliebig verschiedenen Alters frisch unmittelbar nach Tötung prüfen und die Art der Infektion variieren zu können.

Namentlich durch die klassischen Untersuchungen v. Baumgartens, der die Entwickelung des Tuberkels systematisch verfolgte, wurde unser Wissen über das histologische und bakterielle Verhalten desselben wesentlich bereichert.

Die histologischen Beobachtungen an den verschiedensten Organen ergeben ein im großen und ganzen übereinstimmendes Bild.

Von der Infektionsstelle gelangen die Bacillen teils durch den Saftstrom, teils durch ihre „Wachstumsbewegung" in das umliegende Gewebe, und zwar in der Regel frei, nicht in Zellen eingeschlossen. Hier vermehren sie sich langsam und in den ersten Tagen verändert sich das anatomische Bild nicht.

Das erste Zeichen der Reaktion ist das Auftreten von karyokinetischen Figuren in den fixen Gewebselementen, und zwar (nach v. Baumgarten) sowohl der Bindegewebs- und Endothelzellen, als auch der Epithelzellen des Parenchyms. Zugleich füllen sich die sonst platten Zellen zu polygonalen protoplasmatischen Gebilden mit großem, bläschenförmigem Kern, den sogenannten Epitheloidzellen. Viele hiervon enthalten Bacillen, andere nicht; nur ein kleinerer Teil der Bacillen liegt frei zwischen den Gewebselementen.

Während v. BAUMGARTEN mit MARCHAND, RIBBERT, ARNOLD, SCHIECK, KOCKEL, BRODEN u. a. den fixen Gewebszellen die Hauptrolle bei der Knötchenbildung zuschreibt, aus ihnen die Epitheloiden hervorgehen läßt und nur eine sekundäre Einwanderung der Leukocyten in späterem Stadium annimmt, hält namentlich METSCHNIKOFF und seine Schule (YERSIN, STSCHASTNY, TSCHISTOWITSCH, BORREL) an der ursprünglich KOCHschen Theorie fest, nach der den Wanderzellen die Rolle des Bacillentransports, sowie der Bildung der Epitheloiden

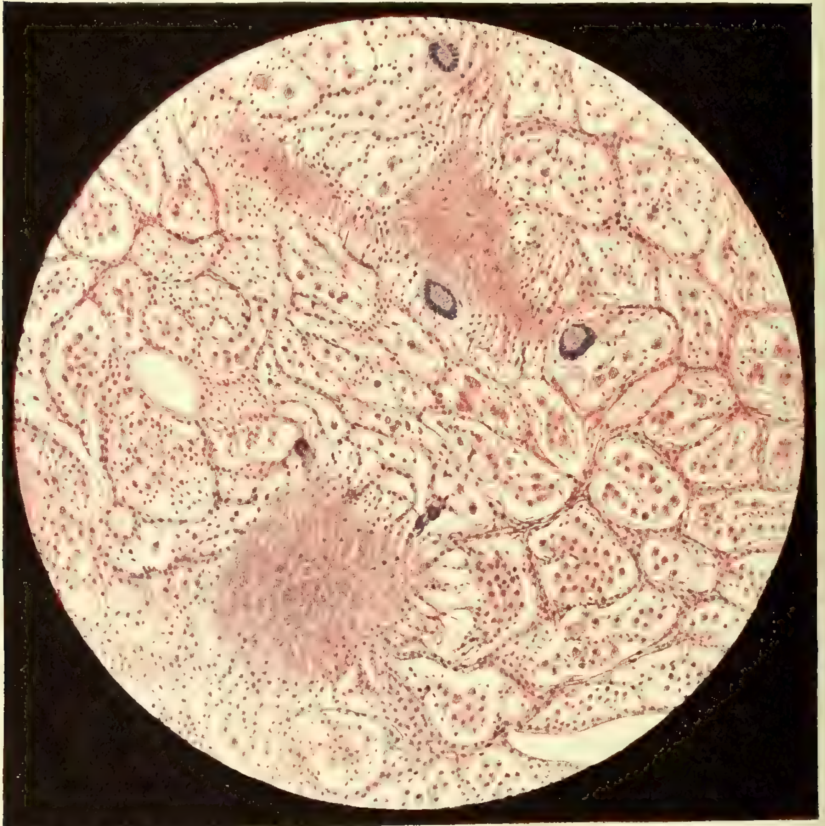


Fig. 1. Miliartuberkulose der Lunge (akut). Hämatoxylin-Eosin. Hartn. IV, Ok. III.

zukomme. Die Theorie stützt sich darauf, daß letztere amöboide Bewegungen zeigen, die Abkömmlingen fixer Zellen nicht wohl beigelegt werden könne; Versuche von MARCHAND und RIBBERT haben jedoch letztere Möglichkeit ergeben. — Auf einem vermittelnden Standpunkt stehen PILLIET, DOBROKLONSKI, PAWLOWSKI, WELCKER.

Gegen v. BAUMGARTENS und der meisten Autoren Angabe, daß auch die Parenchymzellen an der Tuberkelbildung sich beteiligen, schreiben KOCKEL & WELCKER diesen ein rein passives Verhalten zu.

Auf der Vermehrung dieser fixen Elemente beruht zunächst das Wachstum des Tuberkels. Seine Form und Größe hängt zum Teil ab von dem Bestreben der Bacillen, nur kleine, runde Kolonien zu bilden, zum Teil aber auch von der konzentrischen Einengung durch den Druck des umgebenden Gewebes. Im Glaskörper z. B., in dem dieser Druck gering ist, kommt es nicht zu so scharfer Begrenzung des Tuberkels wie sonst. Gefäße im Invasionsgebiete gehen teils durch Kompression, teils durch Umwandlung der Endothelien in epitheloide Zellen zugrunde.

Ueber die Erklärung der verschiedenen Vorgänge, welche den Gang der Tuberkelbildung ausmachen, herrschen noch vielfache Meinungsdifferenzen.

Die anfängliche Zellvermehrung wird nach Virchow ausgelöst durch einen „formativen Reiz" auf das Gewebe. Weigert und Ziegler erkennen einen solchen nicht an, sondern supponieren, daß die primäre Einwirkung stets eine Schädigung des Gewebes sei, auf welche die Zellen mit Karyokinese reagierten. Weigerts Schüler Wechsberg wies nach intravenöser Bacilleninjektion primäre Schädigung der elastischen Fasern und Zellen nach; v. Baumgarten erklärt diese jedoch durch mechanische Läsion: werde hinreichend feine Bacillenemulsion injiziert, so sei Karyokinese der Endo- und Epithelien die erste sich zeigende Veränderung.

Ist durch lebhafte Zellteilung eine gewisse Größe erreicht, so sistiert das Wachstum annähernd. Es findet zwar noch lebhafte Kernteilung, auch mehrfache Teilung der Epithelioidzellen statt, aber häufig folgt dieser keine Teilung des Zelleibes mehr nach; man sieht mehr kernige Zellen, bis zu den echten „Riesenzellen", große, plasmatische Gebilde von ovaler oder unregelmäßiger Form, die meist Bacillen und stets eine größere Anzahl von Kernen enthalten. Diese sind, wenn Bacillen vorhanden, in eine Hälfte der Riesenzelle gesammelt, meist wie eine Art von Kappe den Plasmakörper zur Hälfte umschließend; die Bacillen liegen dann meist auf der entgegengesetzten Seite (Koch).

Die Entstehung der Riesenzelle ist der umstrittenste Punkt der ganzen Tuberkelhistologie. Nach Weigert, v. Baumgarten u. a. bildet sie sich aus Epitheloiden durch Kernvermehrung, indem der Protoplasmaleib der Teilung der Kerne nicht mehr zu folgen vermag, da er zum Teil bereits in Nekrose begriffen ist (Weigert).

Diese Theorie stützt sich darauf, daß Kernteilungen in Riesenzellen in seltenen Fällen gesehen wurden. (v. Baumgarten, Schtschastny, Schmaus & Albrecht, Arnold.) Sie ist verknüpft mit einer Auffassung der Riesenzelle als degenerativen Produkts der Giftwirkung des Bacillus, d. h. als einer Hemmungserscheinung.

Demgegenüber fast Metschnikoffs Schule die Riesenzelle teleologisch als eine Abwehrerscheinung des Organismus auf (Makrophagen). Um die Phagocytose im größeren Maßstabe betreiben zu können, sind eine Anzahl epitheloider Zellen verschmolzen. Leray will sogar diese Verschmelzung direkt beobachtet haben.

Ein Konfluieren von Epitheloidzellen mit darauffolgenden durch den Bacillus hervorgerufenen Kernproliferationen nehmen auch Kostenitsch & Wolkow an, während Kockel die Riesenzellen aus hyalinen Kapillarthromben und Endothelien entstehen läßt.

Ehe noch die regressive Metamorphose einzusetzen beginnt, zeigen sich, besonders in der Peripherie des Tuberkels, kleinere protoplasmaarme Elemente mit dunkel tingiertem Kern: Wanderzellen, aus den benachbarten Blutgefäßen ausgewandert. Anfangs erscheinen nur einkernige Lymphocyten, später auch polynukleäre Leukocyten.

Eingebettet sind die unterschiedlichen Elemente des Tuberkels in ein Reticulum (Wagner), das verschieden stark ausgesprochen ist, je nach dem Grundgewebe; denn zu dem Reticulum tragen die Fasern des Grundgewebes bei (Virchow, Schüppel, v. Baumgarten, Kostenitsch & Wolkow, Schmaus & Albrecht). Daneben kommen wohl Fibringerinnungen, auch der Einfluß der Fixationsflüssigkeiten in Frage. Friedländer und neuerdings Kockel wollen das Reticulum nur als Artefakt gelten lassen.

Daß die Teilung der Epitheloiden auf einem gewissen Stadium bei der Karyokinese stehen bleibt, ohne daß Teilung des Protoplasmas

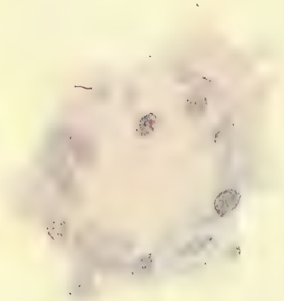


Fig. 2.

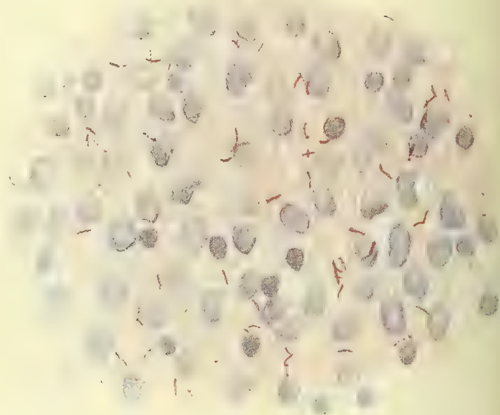


Fig. 3.

Fig. 2. Riesenzelle mit einem Tuberkelbacillus aus einem Miliartuberkel des Kehlkopfes. Ziehl-Neelsen, Leitz, hom. Imm. $^1/_{12}$, Ok. 3.

Fig. 3. Tuberkelbacillen in tuberkulöser Infiltration des Kehlkopfes (Taschenband). Gef. n. Ziehl-Neelsen; Leitz, hom. Imm. $^1/_{12}$, Ok. 3.

nachfolgt, ist bereits das erste Zeichen beginnender Degeneration. Diese tritt vollkommen in ihr Recht mit der Verkäsung des Tuberkels, die im Zentrum beginnt. Die Kerne zerbröckeln und zerfallen, das Plasma wird opak, die Struktur geht verloren. Nach und nach verliert auch der Kerndetritus seine Aufnahmefähigkeit für basische Farben. Der Tuberkel sieht in diesem Stadium gelblich aus.

Auch über den Grund der Verkäsung ist noch keine Einigkeit erzielt. Während Virchow die Inspissation infolge der Gefäßlosigkeit des Tuberkels als Grund ansieht, betrachtet Weigert sie als eine Koagulationsnekrose. Nach Lehmann & Albrecht trägt außer dem Absterben der Zellen zu der trocknen Beschaffenheit des Käses ganz wesent-

lich die Transsudation einer fibrinoiden, im Tuberkel erstarrenden Masse bei.

Das letzte Stadium bildet die Erweichung des Knötchens zu einem rahmig-käsigen Eiter.

Die Erweichung der käsigen Massen erklärt VIRCHOW einfach für einen Mazerationsprozeß; andere Autoren wollen sie stets als die Wirkung von Eiterbakterien aufgefaßt wissen, v. BAUMGARTEN macht es wahrscheinlich, daß es sich um eine Proteolyse, etwa durch ein in den Bacillen enthaltenes Ferment, handeln könne ähnlich der von FRIEDR. MÜLLER für die Auflösung pneumonischer Exsudate gegebenen Erklärung.

Welche Eigenschaften des Tuberkelbacillus sind es nun, die auf die Gewebe den spezifischen, zur Tuberkelbildung führenden Reiz ausüben? Am nächsten liegt es natürlich, die Giftwirkung der Bacillen zur Erklärung heranzuziehen. Wir erinnern daran, daß es gelang (WEYL, AUCLAIR), Gifte mit lokaler nekrotisierender Wirkung in den Bacillen nachzuweisen, sowie daß ihre Proteine sich stark positiv chemotaktisch erwiesen haben. — Es scheint jedoch, daß wenigstens im Anfang der Tuberkelbildung (im Stadium der Zellvermehrung) auch der mechanische Reiz, den die junge Bacillenkolonie teils als Fremdkörper, teils durch ihre Wachstumsvorgänge auf die Umgebung ausübt, einen wesentlichen Anteil hat. Es ist zu bedenken, daß Injektion toter Bacillen in die Blutbahn nur dann Knötchenbildung zur Folge hat, wenn die eingespritzte Emulsion nicht zu fein war. — Vielleicht ist die beste Erklärung die, daß der formative Reiz auf mechanische, die degenerativen Erscheinungen auf chemische Einwirkung zurückzuführen sind. Daneben betont v. BAUMGARTEN als Ursache auch noch die biologische Wirkung des Bacillus, der dem Gewebe nicht nur Nährstoffe entzieht, sondern auch Zersetzungen einleitet.

Mit der fortschreitenden Entwicklung des Tuberkels tritt immer mehr die Giftwirkung der aus den abgestorbenen und zerfallenden Bacillenleibern sich loslösenden Proteine und damit des entzündlich exsudativen Prozesses in den Vordergrund.

Schon oben haben wir angedeutet, daß die Gewebselemente des Tuberkels an sich nichts Spezifisches haben. Fremdkörper rufen im Organismus ebenfalls Knötchen hervor, die zum größten Teil aus epitheloiden Zellen bestehen und daneben Einwanderung von Kleinzellen zeigen. Auch Riesenzellen kommen in diesen „Fremdkörpertuberkeln" vor und zeigen ähnliche Anordnung wie in echten. Wenn sie Fremdkörperchen enthalten, so liegen ebenfalls diese im einen, die Kerne im anderen Pol der Zelle konzentriert. Riesenzellen finden sich übrigens nicht ganz selten auch in Gummata.

Unterschieden ist jedoch der Fremdkörpertuberkel von dem echten durch eine weniger typische Anordnung und vor allem durch den Mangel an Verkäsung. Diese ist in ausgedehnterem Maße nur im echten Tuberkel vorhanden.

Was ihn aber vor allem differenziert, ist das Fehlen infektiöser Eigenschaften. Er bleibt an Ort und Stelle und verbreitet sich weder im Tierkörper selbst, noch läßt er sich auf ein anderes Tier übertragen.

Ein deutlicher Unterschied, ob die Tuberkel beim Menschen von humanen oder bovinen Bacillenstämmen hervorgerufen sind, läßt

sich nicht feststellen; nur zeichnen sich die boviner Herkunft nach Benda durch Reichtum an Tuberkelbacillen und Mangel an Riesenzellen aus.

Bartel beobachtete bei Verimpfung abgeschwächter oder für das betreffende Tier wenig virulenter Stämme als anatomischen Effekt lediglich Follikel- und Endothelschwellung und lymphoide Hyperplasie; inwieweit beim Menschen solch rudimentäre Tuberkel sich auf Bovinbacillen zurückführen lassen, bleibt weiterer Prüfung vorbehalten.

II. Pathologie der Lungentuberkulose; Mischinfektion.

Die pathologischen Vorgänge, die wir an dem einzelnen Tuberkel kennen gelernt haben, wiederholen sich im wesentlichen, nur in multipler Form, bei den weiteren tuberkulösen Veränderungen der verschiedenen Organe. Diese alle durchzusprechen, liegt nicht im Rahmen dieses Werkes. Nur eine Form wollen wir kurz herausgreifen, weil sie nicht nur die häufigste ist, sondern auch zu den meisten Kontroversen Veranlassung gegeben hat und vom gewöhnlichen Bilde erhebliche Abweichungen zeigt, die Lungenphthise.

Käsige Pneumonie. Es hat lange gedauert, bis die käsige Pneumonie als eine Form der Tuberkulose anerkannt wurde.

Charakterisiert durch Desquamation des Epithels, Exsudation einer stark fibrinhaltigen Flüssigkeit (Orth) und Leukocytenanhäufung, welche Produkte später käsig degenerieren, kann sie einzelne Alveolengruppen befallen, aber selbst lobär auftreten. Besonders Virchows Autorität hat die dualistische Auffassung gestützt, welche die ätiologische Identität der käsigen Pneumonie mit der Tuberkulose verwirft. Man wollte sie durch verzögerte Resorption von Exsudaten erklären, die infolge fehlender Gefäßversorgung der Verkäsung anheimfallen (Dettweiler, Meissen). Heute ist man sich darüber klar, daß verzögerte Resorption nicht zur Verkäsung führt, sondern daß diese lediglich auf dem Tuberkelbacillus beruht.

Die histologische Einheit vertritt namentlich v. Baumgarten, der (gegen Orth) nachwies, daß es sich bei miliarer Tuberkulose und käsiger Pneumonie um den gleichen Prozeß handle, nur mit dem Unterschied, daß er sich das eine Mal in der Wand, das andere Mal in dem Lumen des Alveolus abspiele. Es existieren auch alle Uebergänge und Mischformen zwischen beiden: bald wenig Pneumonie um ausgedehnte Tuberkelbildung, bald nur einzelne Tuberkel in massenhafter pneumonischer Infiltration.

Die käsige Pneumonie kommt zustande durch Aspiration von Sputum bzw. Kaverneninhalt, der bekanntlich fast stets verschiedene pathogene Bakterien neben lebenden und toten Tuberkelbacillen enthält. So erklärt sich ihre histologische Eigenart. Während aber einige sie lediglich auf Aspiration des Tuberkelbacillus zurückführen wollen — so scheint es Auclair gelungen zu sein, durch intratracheale Injektion des Aetherextraktes der Bacillen käsige Pneumonie zu erzeugen — oder auf die Anwesenheit ihrer Stoffwechselprodukte (A. Fränkel & Troje), schreiben andere der Anwesenheit der Sekundärbakterien eine mehr oder weniger wichtige Mitwirkung zu.

Besonders hervorzuheben sind noch die perlsuchtähnlichen Veränderungen, wie sie Virchow, Askanazy, A. Uffenheimer, Ipsen, Mac Callum beschrieben haben. Da sie gerade im Gefolge skrofulöser Erkrankungen auftreten, ist ihre Entstehung durch Bovinbacillen um so wahrscheinlicher.

Mischinfektion. Sowohl Eitererreger wie Fäulnisbakterien und andere Mikroorganismen sind in dem größten Teil der tuberkulösen Lungen nachgewiesen worden von Koch, Gaffky, Babes, Pansini, Tschistowitsch, Kitasato, G. Cornet, Petruschky, Ortner, Spengler, Schabad, Ehret, Schütz, Sata (s. dort die Literatur). Es fanden sich (von den Fäulniserregern abgesehen) am häufigsten Streptokokken; besonders ganz lange Formen (über 50 Glieder) sollen nach Spengler die Prognose verschlechtern. Demnächst kommen am häufigsten Staphylokokken vor, aureus und albus, dann Tetragonus (Koch), Pyocyaneus, Diplokokken, Pneumokokken und -bacillen, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen (Ehret, Schütz), Influenzabacillen. Die Bakterien der „Kavernenflora“ ließen sich züchten, und durch den Tierversuch konnte der Beweis ihrer Pathogenität erbracht werden.

Das Studium der Lage der Sekundärbakterien im kranken Gewebe läßt auch über ihre Beteiligung an dem phthisischen Prozeß keinen Zweifel. Sie finden sich, zumeist mit dem Tuberkelbacillus gemeinschaftlich, bei der käsigen Pneumonie, ferner im Kaverneninhalt (wie erwähnt), sowie in der nächsten Umgebung tuberkulöser Herde, den langsam wachsenden Bacillen den Boden vorbereitend oder den Zerfall der Käseherde beschleunigend. — Sie können auch ohne Beteiligung des Tuberkelbacillus akute fieberhafte pneumonische Infiltrate eines kleineren oder größeren Gebietes verursachen, die dann oft in kurzer Zeit zurückgehen, im Gegensatz zu den echt tuberkulösen Nachschüben; auch die begleitende Bronchitis der Phthisiker (fieberlos) kann von Mischbakterien herrühren.

Man hat versucht, auf Grund dieser Beteiligung anderer Bakterien dem Tuberkelbacillus die überwiegende und primäre Bedeutung für die Lungenphthisis zu nehmen. Nichts kann verkehrter sein! denn die Mischbakterien kommen nur auf dem tuberkulös veränderten Gewebe zur Entwickelung; die gesunde Lunge ist mit verschwindenden Ausnahmen keimfrei. Und wenn die Eitererreger infolge ihres schnellen Wachstums auch pneumonische Verdichtungen hervorrufen sollten, an denen der Tuberkelbacillus zunächst unbeteiligt ist: ihren bleibenden deletären Charakter, sowie die Verkäsung erhalten diese Affektionen erst durch die Anwesenheit des Kochschen Bacillus. Man könnte mit dem gleichen Recht dem Löfflerschen Bacillus die ätiologische Bedeutung für die Diphtherie absprechen, an der ja ebenfalls Streptokokken usw. mitbeteiligt sind.

Die Mischinfektion läßt sich intra vitam durch den Nachweis der Eitererreger im Sputum, und zwar im Kern der Sputumballen erkennen. Nach Koch-Kitasato wäscht man den Ballen in oft erneuertem, sterilem Wasser (ca. zehnmal) und entnimmt aus der Mitte der übrigbleibenden Flocke Partikel zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung. So werden diejenigen Bakterien, die den oberen Luftwegen entstammen, eliminiert.

Die Untersuchung des Sputums gibt uns ein Spiegelbild der Lungenflora; jedoch kann ein Teil der Lunge sekundär infiziert sein, ein anderer nicht, und in verschiedenen Teilen der Lunge können verschiedene sekundäre Bakterien wohnen (G. Cornet). Daher kann nur die Untersuchung mehrerer Sputumpartikel ein vollständiges Bild geben.

Die konstanteste Folgeerscheinung der Mischinfektion ist das Fieber. Jedoch erlaubt dasselbe auf Vorhandensein und Art der Sekundärbakterien nicht immer einen Rückschluß. Nur hektisches Fieber scheint wohl stets auf Mischinfektion zu beruhen, während das bei dem remittierenden oder kontinuierlichen Fieber nicht immer der Fall zu sein braucht; ist uns doch bekannt, daß die Stoffwechselprodukte der Tuberkelbacillen (Tuberkulin) Fieber erzeugen. Aber auch im status subfebrilis sind nicht selten Sekundärbakterien vorhanden.

Beim Fieber der Phthisiker sind auch im Blute Eitererreger nachgewiesen worden. Wenn manchen Autoren das bei den meisten Fiebernden geglückt ist, so mag meist die Untersuchungsmethode das Hineingelangen fremder Keime verschuldet haben. Im terminalen hektischen Fieber ist dagegen das Vorkommen der „Bakteriämie“ gesichert.

III. Infektionswege.

A. Tierexperiment.

Ueber Infektionswege und Modus hat uns erst der Tierversuch volles Verständnis gebracht. Von Klenke abgesehen, war Villemin der erste, der durch subkutane Verimpfung tuberkulösen Materials die Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf Tiere und die Spezifität ihrer Produkte nachwies. Cohnheim & Salomonsen führten dann die zum genaueren Studium so wichtige Impfung in die vordere Augenkammer ein. Ferner kamen intraperitoneale und intravenöse Injektionen, Fütterungsversuche und Inhalationen (Tappeiner, Koch und Cornet) mit verspritztem und getrocknetem Sputum und mit Reinkulturen zur Anwendung.

Durch die außerordentlich große Anzahl der Tierversuche (G. Cornet allein hat zu diesem Zwecke gegen 4000 Tiere, meist Meerschweinchen, infiziert) haben wir allgemeine Gesetze über das Verhalten der Bacillen im Körper kennen gelernt, und diese wieder durch die klinische Erfahrung am Menschen bestätigt gefunden.

Nach Injektion in die Blutbahn findet sich in vielen Organen gleichzeitig eine Aussaat von Tuberkeln auf ungefähr gleicher Entwickelungsstufe. Bei intravenöser Injektion (Ohrvene, Jugularis) ist am ausgiebigsten die Lunge ergriffen, da die Bacillen sie zuerst passieren und hier gewissermaßen abfiltriert werden. Es folgen die Organe ihrem Blutreichtum entsprechend: Milz, Leber usw.

Bei Impfung in den linken Ventrikel (Friedrich) finden sich die meisten Tuberkel in den Nieren, deren vorwiegendes Befallensein sich aus ihrer Eigenschaft als Exkretionsorgan erklärt, während die Lunge hier, bei wirklich gleichmäßiger Infektion aller Organe, nicht in erster Reihe steht.

Bei subkutaner Impfung verklebt zunächst die Impfstelle, bricht aber in der Regel nach einigen Tagen auf und bildet ein eitriges Ge-

schwür oder einen Schorf. Nach 2—3 Wochen wird die nächste Lymphdrüse befallen, bei Injektion in das Hypogastrium die gleichseitige Inguinaldrüse; später kommt die der anderen Seite an die Reihe; ihre Affektion ist also stets jüngeren Datums; vom 30.—40. Tage an ist die Milz, ungefähr vom 40. Tage die Leber und die Mesenterialdrüsen ergriffen; die Lunge und Bronchialdrüsen zeigen erst vom 40.—50. Tage an spärliche, später reichlichere Knötchen. — Aehnlich bei Impfung am Hinterfuß, nur daß die Affektion der inneren Organe verzögert wird, da die Bacillen mehr Drüsen zu passieren haben.

Bei Infektion des Vorderfußes (Zehen) erkranken zuerst in aufsteigender Reihenfolge die Drüsen der entsprechenden Extremität, dann die Bronchial- und Mediastinaldrüsen und die Lunge, viel später die Unterleibsorgane.

Bei Infektion am Kopf (Ohrspitze) findet man die seitlichen Hals-, Mediastinal- und Bronchialdrüsen ergriffen, erhebliche Tuberkulose der Lunge, spärliche der Bauchorgane (nach 2 Monaten).

Bei Verreibung tuberkulöser Materie auf ganz oberflächlich verletzte (gekratzte) Hautstellen entstehen bald Ulzerationen, bald lupusähnliche Veränderungen, bald nur leichte Schuppung, stets jedoch gefolgt von Drüsen- und Allgemeinerkrankung. Aehnliche Versuche von Cozzolino, Manfredi & Frisco, Courmont & Lesieur, Babes & Nouri, C. Fraenkel, Lewandowski u. a. zeigten gleichfalls die Haut als Eintrittsstelle wohl häufig ulzeriert, in manchen Fällen aber anscheinend intakt — die Affektion der Drüsen aber war stets nachweisbar. Wenn Takeya & Dold, sowie J. Meyer stets Tuberkulose der Impfstellen erhielten, mag dies wohl an der intensiveren Einreibung liegen. Als Infektionsquelle erinnern wir an den Nachweis von Tuberkelbacillen im Nagelschmutze von Menschen durch Preisich & Schütz, Baldwin, Graziani, Ostermann.

Auch die Schleimhaut der Genitalien reagiert in gleicher Weise: Bei Einreibung des Impfstoffes in den unverletzten Penis oder in die Vagina kann die örtliche Läsion ausbleiben und die erfolgte Infektion sich erst nach 2—3 Wochen durch Drüsenerkrankungen dokumentieren; war vorher die Schleimhaut verletzt, so erfolgen ausgedehnte Ulzerationen.

Ebenso können Infektionen vom Zahnfleisch, von der Conjunctiva aus, ohne lokale Veränderung der Impfstelle, erst durch Schwellung der nächsten Drüsen sich dokumentieren.

Die Passierbarkeit der unverletzten Schleimhaut, ohne Spuren zu hinterlassen, wurde von Takeya & Dold, de Vecchi, Klimenko bestritten, ist aber durch meine zahlreichen Versuche, sowie von Hilgermann, Uffenheimer, Plate u. a., zum Teil auch mikroskopisch bestätigt und auch dadurch gezeigt, daß die Bacillen kurz nach Fütterungsversuchen, also ehe sie in der Darmschleimhaut Veränderungen hervorrufen konnten, in den Mesenterialdrüsen bereits nachweisbar sind (Bartel, Kovács, Plate, Hermann).

Die direkte Infektion der Schleimhaut der oberen Luftwege unternahmen durch submuköse Injektion Martuschelli und durch Einreiben in die gekratzte Schleimhaut des Larynx A. Meyer. Es bilden sich dann beim Hund und Kaninchen graue bis gelbe miliare Knötchen in der Schleimhaut.

Bei intraperitonealer Infektion — der geeignetsten Methode, die tuberkulöse Natur des verimpften Materials festzustellen — entstehen kleine und größere (erbsengroße) Tuberkel am Peritoneum. Am auffallendsten ist die Affektion des großen Netzes: reihenweise, dem Verlaufe der Lymphgefäße entsprechend, entstehen kleine Tuberkel; bei reichlicherer Anwesenheit von Bacillen retrahiert sich das Netz und bildet einen dicken, von Käsemassen erfüllten Wulst. Sehr schnell werden die retroperitonealen Drüsen, die Milz und Leber befallen. Die Milz, um das Mehrfache vergrößert, ist oft schon intra vitam fühlbar. — Bisweilen erkrankt vom Stichkanal aus auch die Inguinaldrüse.

Durchs Diaphragma greift der Prozeß längs der Lymphbahnen auf Pleura, Bronchialdrüsen und Lunge über.

Bei Fütterungsversuchen dringen die Bacillen durch völlig intaktes Epithel (Orth, Wesener, v. Baumgarten, Fischer, Dobroklonski, Cornet, v. Behring, Arloing, Uffenheimer, Macfadyen u. a. und rufen meist zuerst Schwellung der Follikel hervor.

Häufig aber gelangen sie gleich in die Mesenterialdrüsen (zum Teil auch in die Halsdrüsen), und es entsteht primäre Mesenterialdrüsentuberkulose, ohne daß der Darm selbst beteiligt ist.

Zunächst erkranken Milz und Leber, erst später die Lunge. Bei reichlicher Anwesenheit von Bacillen entstehen ausgedehnte Darmulzerationen.

Am wichtigsten ist die Infektion der Lunge durch Inhalation.

Der Effekt ist bei reichlicher Verstäubung eine multiple Eruption miliarer Tuberkel in der Lunge. Bei einer den natürlichen Verhältnissen angepaßten, spärlichen Verstreuung von Tuberkelbacillen gelingt es jedoch, auch vereinzelte (1 oder 2) Lungenherde hervorzurufen, die in ihrer weiteren Entwickelung durch käsige Pneumonie und Kavernenbildung vollkommen das Bild menschlicher chronischer Lungenphthise darbieten. Es ist uns unverständlich, warum selbst in einzelnen neueren Schriften dieses Faktum konsequent ignoriert und man immer nur von einer durch die Tierversuche erzielbaren Miliartuberkulose spricht.

Dabei ist es für den Effekt gleichgültig, ob man das in natürlicher Weise getrocknete Sputum (z. B. aus dem Taschentuch oder vom Boden) oder fein versprühten Auswurf inhalieren läßt. Eine spontane Aspiration von etwa im Mund vorhandenen Tuberkelbacillen, wie sie namentlich Nenninger, Paul, Ficker, Bartel, Beitzke durch gewaltsame Versuche resp. Todesarten zustande brachten, kommt unter gewöhnlichen Verhältnissen wohl nicht vor.

Experimentell läßt sich übrigens auch feststellen, welch wesentlicher Einfluß der Nase als Schutzorgan des Körpers gegen Inhalationsgefahren durch Filtration der eingeatmeten Luft zukommt; denn Tiere, welche während des Versuchs mit Ausschaltung der Nase, ausschließlich durch den Mund zu atmen gezwungen werden, zeigen ausgedehntere Lungenherde, als normal atmende.

Nach Infektion der vorderen Augenkammer entwickeln sich nach 1—2 Wochen Tuberkel der Iris. Die Tuberkelbacillen breiten sich von da über den ganzen Körper aus.

Aus diesen unter allen möglichen Variationen angestellten Versuchen geht folgendes **Lokalisationsgesetz** (G. Cornet) hervor: die Bacillen, in einen für den **betr. Typus empfänglichen Körper eingedrungen,** entwickeln sich zunächst an dem Ort, wo sie eingedrungen sind und verbreiten sich von hier weiter **auf dem Lymphwege;** sie gelangen sodann in die **nächstgelegenen Lymphdrüsen.**

Aber am **Orte** der **Infektion** braucht **nicht unbedingt** eine Läsion zu entstehen; die **nächsten Lymphdrüsen werden jedoch stets ergriffen, bevor** es zu einer **Ausbreitung** der **Bacillen** kommt. Sie fangen die Bacillen wie ein Filter ab und halten den Gang der Erkrankung auf.

Die Weiterverbreitung geht in der Weise vor sich, daß die regionär nächstgelegenen Drüsen und Organe zunächst erkranken; daher findet man bei der Sektion in der Nähe des Impfungsherdes stets die ältesten und vorgeschrittensten Läsionen, und kann aus dem anatomischen Befund fast stets die Art der Impfung diagnostizieren.

Die Häufigkeit der Lungenerkrankung beim Menschen deutete man früher als eine besondere Disposition dieses Organes für die Tuberkulose.

Der Tierversuch belehrt uns dagegen, daß dieselbe lediglich eine natürliche Folge der häufigen Infektionsgelegenheit ist, d. h. das **häufigst exponierte** ist auch das **häufigst infizierte** Organ. Daher bleibt die Lunge frei oder wird spärlich und spät befallen, wenn die Eintrittspforte ihr fern liegt.

Andere Organe, die man früher für immun gehalten (Cornea, Conjunctiva, Zunge usw.), haben sich alle bei Berührung mit dem Virus empfänglich gezeigt, und die Beobachtung am Menschen hat dies dann bestätigt.

Der Bacillus ist imstande, in die Schleimhaut oder unverletzte Haut, besonders bei inniger Berührung (Einreibung) einzudringen und kann sie sogar passieren, ohne Spuren zu hinterlassen.

Je nach der Menge der Bacillen und der Impfstellen sind die Bilder außerordentlich verschieden.

Die **Durchgängigkeit** ist nach **Alter** und **Geschlecht** verschieden, in der frühen Jugend am meisten ausgeprägt, gibt sie bei sehr hohem Grade häufig den **Boden** für die **Skrofulose** ab.

Eine isolierte Drüsentuberkulose deutet auf das Quellgebiet als Infektionspforte, die am häufigsten isolierte Bronchialdrüsentuberkulose also auf eine Inhalation von Bacillen und deren Eindringen durch die Lungen.

Gegen das Lokalisationsgesetz hat Bartel die Beobachtung eingewendet, daß sich bei einem mit Tuberkelbacillen gefütterten Kaninchen nach 104 Tagen lebende Bacillen in den Tonsillen, Hals und Mesenterialdrüsen nachweisen ließen, ohne lokale Veränderungen. Allein der Grund für dieses auffällige und abweichende Verhalten liegt lediglich darin, daß Bartel das Kaninchen mit Humanbacillen gefüttert hatte, diese aber für Kaninchen nur wenig oder gar nicht

pathogen sind; ein Vergleich mit der Infektion des Menschen durch Humanbacillen ist also a priori unzulässig.

Man kann auch hier nicht mit Bartel von Latenz der Bacillen mit dem gewöhnlich damit verbundenen Gedanken einer späteren Entwickelungsfähigkeit reden, sondern die Bacillen waren kaum viel aktiver als Tuschekörnchen, lediglich vorhanden und harrten nur ihres Unterganges, und daß dieser nach 4 Monaten noch nicht eingetreten war, ist nicht weiter auffällig, eher auffällig, daß sie nicht viel länger ihr Dasein fristen. Im 6. Monat sind sie, wie die Durchsicht der Kosselschen und anderer Befunde an Rindern ergibt, häufig nicht mehr entwickelungsfähig, also die Lebensfähigkeit **inoffensiver** Tuberkelbacillen ist keineswegs so unbegrenzt, wie von den Anhängern der „Latenz" ganz ohne Beweise behauptet wird.

Auch der weitere Einwand Bartels, daß die Bacillen sich über „alle" Drüsensysteme verbreitet haben, also von dem einen in das andere ohne Veränderungen gewandert seien, ist ebensowenig stichhaltig; denn erstens kann im konkreten Falle Bartels die Tonsille, Hals- und Mesenterialdrüse sehr wohl durch die Fütterung gleichzeitig infiziert worden sein und ebensowenig bei Fütterungsversuchen eine gleichzeitige Inhalation, also Eindringen in die Bronchialdrüsen ausgeschlossen werden. Aus den eben angeführten Gründen sind auch Bartels Versuche mit abgeschwächten Bacillen nicht maßgebend, da diese ebensowenig wie Tuschekörner dem Lokalisationsgesetz so streng unterworfen sind, und zwar um so weniger, je geringer ihre Pathogenität ist.

Umgekehrt ist das Lokalisationsgesetz durch die Befunde von Weleminsky, Kossel, Weber, Beitzke — man prüfe nur deren Befunde bei den verschiedenen Infektionsarten — bestätigt und auch die Experimente von Uffenheimer, Kovács, Orth und Lydia Rabinowitsch zeigten bei den Tieren, die länger am Leben blieben, daß die Bacillen niemals spurlos die Drüsen durchwandern, ohne Veränderungen zu hinterlassen.

Es liegen also keinerlei stichhaltige Gründe und Beobachtungen gegen das Lokalisationsgesetz vor, dessen Gültigkeit für unsere ganze Auffassung von der Tuberkuloseätiologie, von den häufigsten Infektionswegen usw. eine grundlegende Bedeutung hat und der kritiklosen Hypothesenbildung einen festen Riegel vorschiebt, denn es gibt uns die Berechtigung und zwingt uns, aus dem anatomischen Sitze der tuberkulösen Veränderungen, soweit nicht durch die Vielfältigkeit der Affektionen und die Länge der Zeit der Weg verwischt ist, sichere Rückschlüsse auf die Eingangspforte zu ziehen.

Der etwas unverständliche Zweifel an der Entstehung der Lungentuberkulose (und Anthrakose durch Inhalation) sowie die Behauptung, daß die Bacillen durch den Verdauungskanal ins Blut und in die Lunge gelangten (Calmette, Schlossmann), ist neuerdings wieder von Bartel & Neumann sowie Heymann durch den Nachweis der Bacillen in der Lunge unmittelbar nach der Inhalation widerlegt worden. Außerdem ist bei Schlossmann & Engels' Versuchen und ähnlichen von Ravenel & Reichel, die jene Ansicht stützen sollten, die Fehlerquelle (Peritonealinfektion der laparotomierten Tiere) durch Strassner nachgewiesen. Auch die Versuche,

welche das rasche Eindringen von Tuberkelbacillen vom Darmkanal ins Blut dartun sollten (Kovács, Reichenbach & Bock, Plate, Calmette, Guerin & Breton, Bisanti & Panisset, Orth und L. Rabinowitsch), haben, abgesehen von den recht spärlichen positiven gegenüber zahlreichen negativen Resultaten, insofern keine praktische Bedeutung, als in der Regel mit enormen Mengen Bacillen infiziert wurde, denen gegenüber freilich die Filterkraft der Drüsen hin und wieder versagen mag, Infektionsmengen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen beim Menschen und bei natürlicher Infektion wohl nie in Betracht kommen.

Demgegenüber stehen viele Tausende von Tierversuchen, ca. 4000 von mir, 1000 von Weleminsky usw., wonach sich solche aberrante Herde, die mit den Veränderungen an der Eintrittsstelle auf gleicher Entwickelungsstufe stehen und eine notwendige Folge einer fast gleichzeitigen Blutinfektion sein müßten, nicht zeigten, sondern der Entwickelungsgrad der Affektionen entsprach regelmäßig der vorgewiesenen Bahn. Das gleiche zeigt auch die pathologisch-anatomische Erfahrung, soweit nicht Doppelinfektionen von außen (Darm und Lunge) Anlaß zur Täuschung geben. Das Lokalisationsgesetz hat also seine Gültigkeit auch nach dieser Seite bewährt. (Näheres siehe Cornet, Skrofulose, 2. Aufl.)

B. Infektion beim Menschen.

Beim Menschen läßt sich erklärlicherweise der Zusammenhang zwischen Infektion und Affektion nur selten sicherstellen; denn fürs erste hat der Infektionsmoment zu wenig Sinnfälliges an sich, als daß er sich ins Bewußtsein drängen oder gar in der Erinnerung festhaften sollte, zweitens ist zwischen Infektionsgelegenheit und Erkrankung meist zu viel Zeit verstrichen, um nachträglich noch eine kausale Beziehung feststellen zu können.

Doch zeigen unsere Beobachtungen beim Menschen mit den beim Tierversuch gewonnenen Erfahrungen, sowohl was das Krankheitsbild, als was die näheren Umstände der Infektion betrifft, eine vollkommene Uebereinstimmung.

Infektion der Haut.

Die Hautinfektion äußert sich in 3 Hauptformen: als Tuberculosis verrucosa cutis, als Lupus und als (seltene) tuberkulöse Ulzeration; außerdem in der wohl zum Teil durch die Tuberkeltoxine, durch tote oder durch Bovinbacillen hervorgerufenen Form der Hauttuberkulide (G. Cornet, Skrofulose, 2. Aufl.). Die erste ist die typische Impftuberkulose, wie sie nach Infektion von oberflächlichen Wunden oder gar nach infektiösen Verletzungen auftritt, während aus tieferen Wunden eindringende Bacillen durch das Blut weggeschwemmt werden.

Die Infektion äußert sich durch Bildung eines rötlichen, warzigen Knötchens, der nach Wochen eine Tuberkulose der nächstgelegenen, meist der Achseldrüsen, zu folgen pflegt (Laënnec, Gerber, Verneuil u. a.). Der Infektion durch tuberkulöses Tiermaterial haben wir an anderer Stelle Erwähnung getan.

Der Lupus ist trotz klinischer und anatomischer Differenzen zweifellos eine Hauttuberkulose mit einer durch den Bau oder das Alter des Gewebes bedingten Tendenz zur Flächenausbreitung. Er läßt uns schon durch seinen bevorzugten Sitz an Stellen, die häufiger Berührung ausgesetzt sind, z. B. der Nase, seine Entstehung von außen — durch infizierte Finger usw. — ahnen. Der Lupus entsteht vorwiegend im jugendlichen Alter; den Anlaß zur Infektion gibt das Kratzen an zufälligen kleinen Verletzungen, z. B. an einem Kopfschmiß (Wolters) oder an Ekzemen, das Bohren in der Nase, Manipulation mit infizierter Wäsche (Taschentuch) (Eiselsberg, Leloir), das Tragen von Ohrringen phthisischer Personen (v. Düring, Unna, Leloir, Schiele, Nägeli) usw.

Infektion des Digestionsapparates.

Am Ernährungskanal finden wir relativ selten eine Tuberkulose in den oberen Teilen; denn die Mundhöhle ist durch ihr resistentes Pflasterepithel gegen eine Ansiedelung der meist nur rasch vorbeipassierenden und in Schleim oder Speisen eingehüllten Bacillen ziemlich geschützt. Finden wir da Tuberkulose, so sind es meist Stellen an der inneren Wangenfläche oder am Zungenrand, die durch spitze Zahnkanten verletzt sind, hin und wieder auch an den den Küssen ausgesetzten Lippen. Nicht so selten ist die Tuberkulose des Pharynx, an dem bei hochgradiger Lungentuberkulose lange Zeit bacillenreiches Sekret vorbeipassiert, besonders des retronasalen Teils, wohin das Sputum beim Husten geschleudert werden kann und wo es längere Zeit zu verweilen vermag. Namentlich sind die Mandeln ihres buchtigen Baues wegen für die Ansiedelung der Bacillen geeignet und ihre häufige Erkrankung bei vorgeschrittener Lungenphthise durch Strassmann, Dmochowski, Schlenker, Krückmann, v. Scheibner, Friedmann erwiesen (48 von 50 Fällen progressiver Phthise) (Escomel, Schlesinger u. a.).

Das leichte Eindringen von Pulvern oder Keimen selbst bei oberflächlichem Aufpinseln haben Goodale & Hendelshon, Pirera und Lexer gezeigt. In selteneren Fällen findet man die Tonsillen primär erkrankt (Orth, Krückmann, Lubarsch, Friedmann).

Kariöse Zähne sind in den Fällen von Partsch, Euler, Möller zur Eintrittspforte der Bacillen geworden, in anderen Fällen können die bei Zahnextraktion gesetzten Wunden sie bilden (Doutrelepont, Schlieferowitsch, Lenzmann, Ehrhardt); Bacillen sind in kariösen Zähnen und im Zungenbelage von Grawitz, Ungar, Starck, Hoppe, Möller u. a. nachgewiesen.

Oesophagus und Magen, jener durch mächtiges Pflasterepithel, dieser durch azides Sekret geschützt, gestatten dem Bacillus nur seltener ein Unterkommen; um so häufiger gewährt ihm der an lymphatischen Apparaten reiche Darm eine Ansiedlungsstätte; zwar hindert auch hier die Vermischung mit Speisebrei in den meisten Fällen die innige Berührung zwischen Schleimhaut und Bacillus, aber wenn, wie im verschluckten Sputum der Phthisiker, immer wieder unzählige Bacillen zugeführt werden, gelingt es doch dem einen oder anderen, haften zu bleiben und, einmal festgesetzt, sich weiter auszubreiten.

Ueber die Gefahr, soweit sie von Fleisch und Milch tuberkulöser Tiere droht, haben wir uns an anderer Stelle ausgesprochen; aber

als Beleg andersartiger Nahrungsinfektion finde hier noch ein Fall von DEMME Erwähnung:

Vier nicht belastete Kinder starben rasch nacheinander an isolierter Darmtuberkulose: Ihre gemeinsame Wartefrau pflegte, vor Darreichung des Mehlbreies, den Löffel zwischen den Lippen zu prüfen, ob er nicht zu heiß sei. Als das 4. Kind gestorben, ergab sich, daß die Frau an einer Tuberkulose der Highmorshöhle litt, deren bacillenhaltiger Eiter sich durch eine Fistel in den Mund entleerte.

Die im Experiment erwiesene Durchgängigkeit der Schleimhaut, ohne teilweises Haftenbleiben der Bacillen, wird für den Menschen unter anderem am Darmkanal durch die primäre Mesenterialdrüsentuberkulose bestätigt.

Wie im Tierexperiment bilden den Ausgangspunkt der Darmerkrankung die Follikel, die als erste Sammelstelle des lymphatischen Apparates alle feinkörnigen, resorbierten Stoffe (z. B. Tusche: KLEIMANN, aufnehmen, und somit die natürliche Ablagerungsstelle auch der Bacillen darstellen.

Im Rectum bildet das lange Verweilen der Scybala, die zudem bei harter Konsistenz leicht Fissuren erzeugen, das begünstigende Moment für die Entstehung tuberkulöser Abszesse und Mastdarmfisteln.

Infektion des Respirationsapparates.

Die Lunge ist bekanntlich der häufigste primäre Sitz menschlicher Tuberkulose, obgleich ihre tiefe Lage und der Bau der oberen Luftwege ihr gegen das Eindringen von Bacillen einen bedeutenden Schutz gewährt. Die meisten der eingeatmeten Bakterien lagern sich, genau wie Staubteilchen, an den Winkeln und Falten der Nase oder im Rachen ab, nur wenige gelangen in Kehlkopf oder Trachea und nur selten wird ein Keim bis in die Lunge verschleppt. Daß jedoch Keime in die tieferen Luftwege und die Lunge gelangen, ist nicht zu bezweifeln; zeigt doch die Anthracosis und ähnliche Zustände, welche Aufstapelung staubförmiger, weit gröberer Partikel im Laufe der Zeit stattfinden kann. —

Trotzdem in die oberen Luftwege nun weit häufiger und größere Mengen von Bacillen geraten, erkranken sie selten: es stehen ihnen wirksamste Mittel zu Gebote, sich der Eindringlinge zu entledigen. In den meisten Fällen genügt die Fortbewegung durch das Flimmerepithel, der nach außen (oben) ziehende Schleimstrom, bei gröberen Partikeln das durch den Reflex hervorgerufene Schnauben, Räuspern und Husten, um keimbeladene Stäubchen zu entfernen.

Je tiefer eine Stelle im Respirationstrakt liegt, um so seltener ist ein Eindringen von Keimen, um so schwieriger aber auch ihre Entfernung. Erst den Alveolen sind Eliminationsorgane völlig versagt.

So erklärt sich die relative Seltenheit primärer Infektion der oberen Luftwege; viel öfter sind diese sekundär befallen. Bei der Phthise gelangt das Sputum mit seinen zahllosen Keimen immer wieder in Hals, Rachen und Nase und bedingt so in hohem Prozentsatz die Erkrankung dieser Partien.

Der Nase verleiht einen erfolgreichen Schutz die außerordentlich lebhafte Reflextätigkeit, die ausgiebige Sekretion und die, wie

es scheint, antibakteriellen Eigenschaften des Sekretes. Daher findet man auch andere Bakterien selten in großer Menge. Dementsprechend erkrankt die Nase an Tuberkulose meist nur bei Lungenphthise, wo beim verhaltenen Husten leicht Sputum in die Nase gelangt.

Daneben kommt Infektion durch Finger, Taschentuch, Fremdkörper vor, endlich die lymphogene Fortleitung von Prozessen, die in der Nachbarschaft bestehen (besonders Lupus des Naseneinganges).

Häufiger ist die Affektion des retronasalen Pharynxteiles sowohl durch Staubinhalation, als auch durch Hineingelangen von Sputum (z. B. beim Husten mit geschlossenem Munde).

Diese Partie wird weniger ausgiebig durch Schnauben gereinigt und ist der Sitz häufig trockener Katarrhe, auf deren Bedeutung für die Infektion, namentlich in gewissen Berufen, Freudenthal aufmerksam macht.

Besonders ist die Rachentonsille durch Bau und Lage geeignet, Bacillen festzuhalten, da vielfach ihr Flimmerepithel durch Pflasterepithel ersetzt ist und die Buchten Gelegenheit zum Eindringen in die Tiefe geben. Dementsprechend hat die histologische Untersuchung teils von Leichen, teils durch Operation entnommener, adenoider Vegetationen nicht nur sekundäre, sondern auch primäre Tuberkulose ergeben.

Meine Zusammenstellung der Untersuchungen von Lermoyez, Gottstein, Brindel, Broca, Pluder & Fischer, Gourc, Bride & Turner, Wright, Brieger & Lewin, Ito, Wex, Baup u. a. ergaben unter 1745 Fällen 71 = 4,1 Proz. Tuberkulose der Tonsille (s. auch Barton, Ivens, Lachmann), so daß die von Trautmann, Zarnikow & Beckmann so sehr in den Vordergrund geschobene Infektion des Organes als Ausgangspunkt der menschlichen Tuberkulose überhaupt keineswegs sachlich berechtigt erscheint.

Die Tuberkulose der Rachen- und Gaumenmandeln (s. oben) hat jedoch eine besondere Bedeutung wegen ihrer Verbreitung auf die Halsdrüsen. Ein großer Teil der skrofulösen Drüsen läßt sich wohl auf sie zurückführen; aber auch hier geht es angesichts der zahlreichen anderen, ins Quellgebiet der Cervicaldrüsen gehörigen Infektionspforten viel zu weit, sie als ausschließliche Ursache der Skrofulose zu betrachten.

Infektion des Kehlkopfes.

Ueber die glatte Trachealwand gleitet das Sputum leicht hinweg; anders im Kehlkopf: der komplizierte, faltige Bau, der teilweise Ersatz der Flimmerzellen durch mäßig dickes Plattenepithel begünstigt hier ein Hängenbleiben des Sputums, das beim Husten und Sprechen direkt in die Mucosa hineingepreßt wird, und zwar gerade an den Processus vocales und der Interarywand, die wir als Lieblingssitz der Kehlkopftuberkulose kennen.

Demgegenüber nehmen manche Autoren eine Entstehung der Kehlkopftuberkulose auf dem Blut- und Lymphwege an und stützen sich dabei auf die Gleichseitigkeit der Kehlkopf- und Lungenaffektion (Krieg) und den histologischen Befund, der (nach Kurkunoff) den Beginn der Erkrankung in den tieferen Schichten der Schleimhaut zeigt. Doch die Gleichseitigkeit erklärt sich nach Schäffer durch eine leichte

Parese des Stimmbandes, die häufig prodromal durch Druck einer tuberkulösen Bronchialdrüse auf den Nerv entsteht. Der histologische Befund aber beweist nichts für die Art des Eindringens der Bacillen, die ja das Epithel durchwandern können um erst in größerer Tiefe Fuß zu fassen (E. Fränkel). Aber selbst wenn die primäre Läsion ganz oberflächlich läge, würde man den in den Lymphwegen fortkriechenden Prozeß in tieferen Schichten wiederfinden.

Wesentlich gegen die Deutung Kurkunoffs sprechen die Befunde A. Meyers, daß experimentell von der Schleimhaut aus erzeugte Tuberkulose das gleiche Bild ergibt: Tuberkel in der Mucosa propria, von der Epithellage durch eine Schicht gesunden Gewebes getrennt.

Auch die Häufigkeit der Kehlkopferkrankung gerade bei der Lungenphthise ($^1/_3$—$^1/_4$ der Fälle) läßt sich nur durch direkte Infektion erklären, denn von einer besonderen Organdisposition des Larynx kann man nicht reden, da er bei allgemeiner Miliartuberkulose (nach Meyers Untersuchungen) seiner relativ geringen Blutversorgung entsprechend nur wenige Tuberkel zeigt, und zwar, entgegen ihrem sonstigen Sitze, an der Epiglottis.

Ebenso ist eine primäre Infektion des Larynx bei seinem komplizierten Bau verständlich und durch einige Fälle von Machiafava, Orth, E. Fränkel sichergestellt.

Weit seltener dagegen ist die Tuberkulose in der glatten Trachea und den größeren Bronchien.

Die Infektion der Lunge auf dem Wege der Einatmung ist eine erwiesene Tatsache. Zwar haben Vansteenberghe & Grysez, Calmettes Schüler, sogar versucht, die aërogene Entstehung der Lungenanthrakose anzuzweifeln und sie vom Darm abzuleiten, allein zahlreiche Versuche (s. Schultze, Beitzke) bestätigten aufs neue die Inhalationstheorie. So gut aber die Kohlen-, Stein- und Eisenpartikel eindringen — und nicht etwa vererbt sind — so gut gelangen die viel kleineren Tuberkelbacillen in die Alveolen, zumal die kleinsten Bronchiolen immer noch 100mal so weit sind als ein Bacillus lang. Den sicheren Beweis dafür liefert außerdem der Tierversuch (s. S. 490). Auch an der Gelegenheit zur Einatmung fehlt es nicht, wie der Nachweis von Bacillen in der Umgebung von Phthisikern ergeben hat. Da nun der Tuberkelbacillus stets da, wo er in den Körper eintritt (oder in den nächsten Lymphdrüsen) die ersten Veränderungen hervorruft, und die Lunge in den allermeisten Fällen das zuerst oder allein ergriffene Organ ist, so geht daraus mit Notwendigkeit hervor, daß sie beim Menschen die gewöhnliche Eintrittspforte bildet und auf dem einzig möglichen Wege von außen, dem der Inhalation, erkrankt (s. Lokalisationsgesetz S. 491).

Also nicht der Tierversuch allein, sondern unsere ganze klinische und pathologische Erfahrung bildet die Stütze der Inhalationstheorie.

Der häufige Einwand, daß beim Tierversuch durch Inhalation nur eine akute Miliartuberkulose der Lunge zustande käme, hat längst seine Berechtigung verloren, seitdem es durch Inhalation geringster Mengen gelungen ist, auch vereinzelte Lungenherde zu erzeugen, die, weil das Tier länger lebt, eine der menschlichen Lungentuberkulose analoge Entwicklung aufweisen.

Umgekehrt erkrankt der Mensch unter gleichen Versuchsbedingungen wie die Tiere unter akuter Bildung zahlreicher und miliarer Herde (s. z. B. Schwenningers Diener).

Bei den Versuchen von Kuss & Lobstein hat sich auch die von mir angegebene Tatsache, daß die Lunge viel leichter der Infektion zugängig ist als der Darmkanal, vollauf bestätigt. Findel, Laffert, Reichenbach, Alexander, Weber & Titze, Pfeiffer & Friedberger zeigten, daß das Vielfache, nach Findel das Sechsmillionenfache der geringsten, tödlichen Inhalationsdosis nötig ist, um durch Fütterung eine sichere Tuberkulose zu erzeugen. Die einzigen dieser Tatsache widersprechenden Versuche von Vallée, auf die sich v. Behring beruft, beruhen auf Versuchsfehlern (Verwendung ungleich virulenter Materialien für Fütterung und Inhalation).

Wir haben bereits erwähnt, daß der Grund für die schwierigere Darminfektion nicht in einer geringeren Disposition der Darmschleimhaut, sondern in äußeren Momenten (s. S. 494) zu suchen ist. Dafür sprechen auch meine Versuche, wonach die Darminfektion weit leichter stattfindet, wenn durch eine vorherige Hungerperiode der Speisebrei vermindert und durch Ruhigstellung des Darmes die Passage verlangsamt wird.

Die beginnende Lungentuberkulose hat beim Erwachsenen ihren Sitz gewöhnlich in der Spitze, weil diese schlechter ventiliert wird, schlechter exspiriert (Hanau, Birch-Hirschfeld) und dadurch weniger fähig ist, eingedrungener Keime sich zu entledigen.

Diese „mechanische Disposition“ der Spitze erklärt sich durch gewisse anatomische Befunde. Birch-Hirschfeld wies nach, daß die Lungentuberkulose zumeist nicht im Parenchym, sondern in einem Bronchus 3.—5. Ordnung beginnt, dem „Bronchus apicis posterior“, der sich durch besonders steilen und unregelmäßigen Verlauf auszeichnet. Die scharfe Knickung dieses Bronchus ist die Folge einer mangelhaften Entwickelung der ersten Rippe (Schmorl). Diese ragt dann in den Thoraxraum hinein und verursacht eine mehr oder weniger tiefe Furche an der hinteren Fläche der Spitze. Nach W. A. Freund kommt die inspiratorische Hebung des Thorax dadurch zustande, daß der erste Rippenknorpel passiv um seine Längsachse gedreht wird. Eine Verkürzung des Knorpels durch Verknöcherung hindert die Respirationstätigkeit, besonders der Spitzen und soll sich namentlich bei Spitzenaffektion häufig finden. Esser beobachtete, daß der mittelgroße, die Spitze versorgende Bronchus eingeschlossen war von verschwollenen Bronchialdrüsen.

Daher setzt sich auch nicht nur der Tuberkelbacillus, sondern auch der gewöhnliche Staub mit Vorliebe in der Spitze ab. Arnold hat gezeigt, daß sich in den oberen Teilen gewöhnlich mehr Ruß abgelagert findet und daß diese bei Inhalationsversuchen mit geringen Mengen Ultramarin nach Ablauf einiger Zeit stärker gefärbt sind als die unteren, und zwar rechts mehr als links.

So ist die vorwiegende Erkrankung der Spitzen durchaus durch die mechanischen Verhältnisse erklärt, und wir brauchen weder die künstliche Konstruktion einer retrograden Infektion auf dem Lymphwege, noch die Annahme einer besonderen, in der Beschaffenheit des Gewebes begründeten Disposition der Spitzen.

Einzelne Autoren versuchen die Lungentuberkulose dadurch zu erklären, daß Keime von den Tonsillen oder kleinen Wunden aus in die Halsdrüsen aufgenommen werden und von dort direkt in die Lungenspitzen gelangten, oder gar auf dem Umwege durch den Ductus thoracicus und das rechte Herz (Volland, Roosevelt) mit Kennerblick sich die „schlechtgenährten" Spitzen aussuchten. Auch Aufrecht, Ribbert u. a. lassen die Lungenspitzen auf dem Blutwege infiziert werden, ersterer von den Tonsillen, dann Hals- und Bronchialdrüsen, letzterer von primär erkrankten Bronchialdrüsen aus. Diese Hypothesen sind rein spekulativ und entbehren jeder tatsächlichen Unterlage. Es ist auch gar nicht einzusehen, warum die Tuberkelbacillen diese komplizierten Wege gehen sollen und nicht die ihnen offenstehende breite Heerstraße der Bronchien. Wenn selbst in manchen Fällen Bacillen von den Halsdrüsen aus in die Lungen kommen sollten, so hat dies für die Lungenphthise wenigstens der Erwachsenen keine große Bedeutung, weil die Voraussetzung, die erkrankten Halsdrüsen, fehlt. Daß auch bei akuter Miliartuberkulose, wie Ribbert will, die Spitzen zuerst und am intensivsten erkranken, wird durch die Erfahrung am Sektionstisch nicht bestätigt und ist ausdrücklich von v. Hansemann u. a. widerlegt.

Ob die anatomisch nachweisbaren Wege, die auf Grund ihrer Untersuchungen Most, Beitzke, Kitamura, Albrecht festgestellt hatten, die einzigen sind, oder ob auch andere Bahnen, die sich dem Nachweis durch Injektion entziehen, aber nach den Tierversuchen von Cornet, Weleminsky, Tendeloo, Bartel (s. auch Sappey & Kuttner) gangbar sind, in Betracht kommen, ist insofern nebensächlich, als jedenfalls diese Nebenwege gegenüber dem Hauptweg, direkt in die Lunge, in den Hintergrund treten.

Infektion des Urogenitalsystems.

Von einer äußeren Infektion der Genitalien ist am bekanntesten die sogenannte Beschneidungstuberkulose geworden, von denen Lindmann, Lehmann, Elsenberg, Hofmokl, Löwenstein, Kolizow, Neumann u. a. Fälle mitteilen. Von ähnlicher Infektion in späteren Jahren berichten (beim Manne) Kraske, Malécot, Glockner u. a.; beim Weibe haftet wegen des taschenartigen Baues der äußeren Genitalien das Virus noch viel leichter, wenn es durch Kohabitation, Masturbation, Speichel usw. hinein gelangt. (Ausführliche Literatur s. in Cornet, Tuberkulose, II. Aufl.)

Für die Infektion der Genitalien scheint die Vita sexualis eine wesentliche Rolle zu spielen. Wenigstens ist wiederholt die Ansteckung von Ehegatten auf diesem Wege beobachtet worden. Der infizierende Teil litt häufig nicht an einer Urogenital-, sondern an Lungentuberkulose, und bei der Seltenheit eines infektiösen Spermas ist die Infektion eher sonstigen Manipulationen zuzuschreiben.

Nicht jede derartige Infektion braucht in den äußeren Genitalien den Anfang zu nehmen, sondern auch die isolierte Erkrankung von Tube oder Hoden kann daraus resultieren. Es sind wie am Respirationsapparat die äußeren, der Infektion am meisten ausgesetzten Teile am besten geschützt: Fortspülung durch den Urin, reichlicher, vielleicht bakterizid wirkender Schleim. Demnach wird die äußere

Infektion, auch bei Phthisikern, weit häufiger zu beschuldigen sein, als es den Anschein hat.

Wild sah mehrmals Lupus bei Kindern in der Glutäalgegend, wo sie auf dem Topfe sitzen, und vermutet Infektion durch den mit Sputum beschmutzten Topf. Auch Herumrutschen auf dem Boden kann bei kleinen Mädchen primäre Tuberkulose der Vulva erzeugen, wie in einem Falle Hamburgers.

Am häufigsten ist demnach der aszendierende Charakter der Urogenitaltuberkulose; doch auch der deszendierende spielt eine nicht unwesentliche Rolle. Im allgemeinen wird man annehmen dürfen, daß die isolierte tuberkulöse Affektion der Schleimhautflächen (Urethra, Blase, Ureter, Nierenbecken; Uterus, Tube, Vas deferens) aufsteigend, die der parenchymatösen Organe (Niere und Keimdrüsen) auf dem Blutwege entsteht, und von da deszendiert; bei kombinierter Erkrankung gibt das Alter der verschiedenen Läsionen den Ausschlag, doch wird sich in vielen Fällen die Art der Infektion sehr schwer feststellen lassen.

Infektion der Lymphdrüsen.

Die Drüsentuberkulose kommt, wie die Tierversuche uns lehren, durch Infektion des Quellengebietes der betreffenden Drüse zustande. Stets wird die zunächst gelegene Drüse zuerst und ausschließlich befallen, wenn nicht ganz unnatürliche Mengen Infektionsstoffe verwendet werden — $^1/_{100}$ mg Kultur ist nach L. Rabinowitsch = 40000 Bacillen — ; erst wenn in ihr die Krankheit einen gewissen Grad erreicht hat, die nächste Drüse und so fort; auch die inneren Organe kommen in regionärer Reihenfolge daran. Diese Verbreitung weist mit Sicherheit auf den Lymphweg hin, während auf dem Blutwege die Bacillen gleichzeitig und wahllos auch in entferntere Organe gelangen müssen.

Bei Infektion irgendeiner Stelle des Körpers sind nur drei Möglichkeiten gegeben: Entweder es entsteht eine Affektion an der Eintrittspforte, die lokal bleibt und die Drüsen verschont (wie meist beim Lupus); oder außer der lokalen Läsion kommt es zur Tuberkulose der regionären Lymphdrüsen, oder endlich die Eintrittspforte bleibt verschont und das Eindringen der Erreger manifestiert sich erst in den Drüsen.

Je weniger virulent die Bacillen auf den betreffenden Organismus wirken, um so leichter können sie aus den Drüsen weiter transportiert werden.

Dieser letzte Verlauf kommt häufiger vor als man glaubt und ist der gewöhnliche bei der Skrofulose, soweit dieselbe auf Tuberkulose beruht; denn es gibt zweifellos Formen, bei denen sich die Entstehung nicht auf Tuberkelbacillen zurückführen läßt: „Pyogene Skrofulose“ Cornets.

Zu einer primären Drüseninfektion prädisponiert eine lockere, durchgängige Haut und Schleimhaut mit weiten Lymphspalten und rascherer Lymphzirkulation, wie sie im jugendlichen, besonders kindlichen Alter, sich finden. In der Tat ist die Drüsentuberkulose vorwiegend eine Krankheit des Kindesalters, besonders bis zum 15. Jahre. Wohlgemuths Statistik ergibt für die ersten zehn Lebensjahre 68,15 Proz. aller Fälle von Drüsentuberkulose, über 20 Jahre nur 11,85 Proz.

Die Drüse selbst hält den Prozeß auf durch ihre Abgeschlossenheit (Kapsel), durch ihren anatomischen Bau und durch die Toxinretention, wodurch eine intensivere Reizung, eine reaktive Narbenbildung begünstigt wird, außerdem scheinen die Lymphocyten eine abschwächende Wirkung auszuüben (Manfredi, Bartel & Neumann, s. auch Livierato).

Die häufigste Lokalisation der Drüsentuberkulose im Kindesalter ist die in der Bronchialdrüse; so fanden Steiner & Neureutter unter 302 Sektionen tuberkulöser Kinder 299mal Drüsentuberkulose, davon 286mal der Bronchialdrüsen, Carr unter 120 Fällen die Bronchialdrüsen in 80 Proz., die Mesenterialdrüsen in 54 Proz. erergriffen; Brüning die Bronchialdrüsen in 77 Proz., die Mesenterialdrüsen in 57 Proz., Biedert die Bronchialdrüsen in 78 Proz., die Mesenterialdrüsen in 10 Proz., Frobelius die Bronchialdrüsen in 99 Proz., die Mesenterialdrüsen in 16 Proz., Müller fand unter 126 Lymphdrüsentuberkulosen 103mal die Bronchialdrüsen beteiligt. Siehe auch Rauchfuss, Flesch, Hecker, Mendelsohn, Stirnimann, Albrecht, Feldmann.

Wenn beide zugleich affiziert sind, läßt sich meist aus dem Alter des Prozesses die Bronchialdrüse als die zuerst erkrankte erkennen.

Also spielt auch im Kindesalter bei der Aetiologie der Tuberkulose die Inhalation die größte Rolle.

Von den äußeren Drüsen sind in ganz überwiegender Mehrzahl die seitlichen Halsdrüsen befallen, von Wohlgemuths 430 Fällen in 93 Proz. Ihre Erkrankung, so charakteristisch für die Skrofulose, ist häufig anscheinend primär.

Die Tuberkulose der tieferen Cervicaldrüsen deutet besonders auf eine Infektion der Gaumen- und Rachenmandel, die der submaxillaren, submentalen und subauricularen Drüsen auf Zähne, Augen, Nase, Ohr als Infektionspforte.

Die Erkrankung aller anderen Lymphdrüsen kommt selten, und wohl nur infolge von Hautinfektion vor.

Die Infektion der Knochen und Gelenke ist fast stets sekundär, da sie von jeder Kommunikation mit der Außenwelt abgeschlossen sind; häufig geht sie von tuberkulösen Drüsen aus. Seltene Ausnahmen bilden Fälle perforierender Verletzung, an die sich Tuberkulose anschließt (Middeldorpff, J. Israel). Das Zustandekommen sekundärer Infektion ist denkbar durch Verbreitung auf dem Lymphwege von einem unweit gelegenen Herd her (wie dies z. B. bei der Mastoiderkrankung im Anschluß an Otitis media tuberculosa zutrifft), oder durch Ansiedelung von Erregern, welche vereinzelt in der Blutbahn kreisen, herstammend von einem irgendwo im Körper, zumeist in der Lunge oder Bronchialdrüsen gelegenen Herd.

Für die letzte Entstehungsart sprechen zahlreiche Tierversuche: Durch Injektion der Bacillen (oder von tuberkulösem Eiter) in die Blutbahn lassen sich tuberkulöse Erkrankungen der Knochen und Gelenke hervorrufen; wurde abgeschwächtes Material verwandt, so kam es zu lokalen und chronisch verlaufenden Prozessen, ähnlich den analogen beim Menschen.

Für die Lokalisation wird häufig ein Trauma als Schaffung eines toten Punktes, in dem kreisende Bacillen aufgehalten werden,

als Gelegenheitsursache angegeben. Die Tierversuche haben dies auch zum Teile bestätigt (Schüller, F. Krause, Müller, Friedrich, Lannelongue & Achard).

IV. Infektionsquellen.

A. Infektionsquellen des Humantypus.

Die Tuberkulose im allgemeinen, in der Hauptsache repräsentiert durch die Lungentuberkulose, die $^{11}/_{12}$ der gesamten Tuberkulosemortalität ausmacht und dieser Krankheit erst ihre volkshygienisch enorme Bedeutung verleiht, ist durch den Humantypus hervorgerufen. Bis jetzt liegt kein einziger einwandfreier Fall vor, in dem der Bovintypus als Ursache der menschlichen Lungentuberkulose festgestellt worden ist. Wohl ist es in einigen Fällen gelungen, aus dem Sputum Bovinbacillen zu züchten (de Jong & Stuurmann, Mohler & Washburn, Englische Tuberkulosekommission), allein es fehlt der Beweis, daß diese Bacillen, durch den vorausgehenden Genuß bacillenhaltiger Milch oder Butter in den Mund gelangt, dem Sputum nicht zufällig sich beigemengt haben. Auch die Fälle von Beitzke (Bronchialdrüse), Mietzsch und Eber sind noch keine strikten Beweise, indem sie zum Teil die Möglichkeit der Mischinfektion offen lassen, zum Teil den bovinen Charakter nicht völlig sichergestellt haben. Andererseits ist mit der Möglichkeit immerhin zu rechnen, daß, namentlich in der frühen Kindheit geringere Lungenveränderungen so gut wie die Darmtuberkulose auch vom Bovinbacillus ausnahmsweise veranlaßt sein können, so daß namentlich Bronchialdrüsenherde, die sich selbst wieder spontan zurückbilden und als Reste ihrer Existenz einige Kalk- und Kreideherde hinterlassen, boviner Herkunft sind; die fortschreitende Lungenschwindsucht ist also bis auf verschwindende Ausnahmen jedenfalls ein Werk des Humantypus.

Auch alle übrigen Formen der Tuberkulose sind, mit Ausnahme einer Anzahl von Hals- und Mesenterialdrüsen-Erkrankungen (siehe I. Teil), gleichfalls humanbacillärer Herkunft.

Für die Tuberkuloseätiologie ist daher eine der wichtigsten Fragen, wo die humanen Bacillen vorkommen, ob die Uebertragung an erkrankte Personen geknüpft ist, oder ob der Bacillus seine Entwickelungsbedingungen unabhängig von diesen in der Natur vorfindet.

Die letztere Alternative ist nun hinfällig durch die uns bekannte Biologie des Erregers: seine Ansprüche an Nährboden und Wachstumstemperatur, seine langsame Entwickelung, der Mangel an echten Dauerformen und die hierdurch gegebene Empfindlichkeit gegen allerlei Einflüsse machen seine Vermehrung in der freien Natur unmöglich. Auch die Forschungen nach saprophytischen Formen sind stets erfolglos geblieben (Moeller, Bataillon & Terre u. a.).

Somit bleibt nur die Uebertragung vom erkrankten Menschen übrig. Diese kann direkt oder indirekt sein. Direkte Uebertragung ist möglich durch Infektion von Hautwunden, durch Küssen, durch den geschlechtlichen Verkehr, vielleicht hereditär oder kongenital — diese Möglichkeiten zu besprechen ist einem

späteren Kapitel vorbehalten. Indirekte Uebertragung ist möglich durch die Krankheitsprodukte, durch bacillenhaltige Sekrete. Hiermit ist für den Infektionserreger gleichzeitig eine mehrfache Möglichkeit gegeben, in den Körper zu gelangen, und zwar besonders durch den Digestionstrakt, durch Inhalation oder durch den Kontakt. Schon der Umstand, daß in der ungeheuren Ueberzahl der Fälle die Tuberkulose primär im Respirationsapparat lokalisiert ist, legt die Annahme nahe, daß dieses Organsystem auch die häufigste Eintrittspforte der Tuberkulose bildet. Durch eine Reihe einwandfreier Belege ist dies bestätigt (s. S. 490 u. 495).

Von den Krankheitsprodukten kommt fast ausschließlich das Sputum für die Uebertragung in Betracht. Zwar ist die Möglichkeit durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch einmal bacillenhaltige Darmentleerungen, Urin und eventuell der Eiter von tuberkulösen Ulzerationen und Abszessen in gleicher Weise wie das Sputum die Verbreitung der Erreger vermitteln, jedoch erstens enthalten sie selten eine solche Menge von Bacillen, daß sie quantitativ neben dem Sputum eine Rolle spielten, zweitens werden die genannten Sekrete gewohnheitsmäßig weit häufiger in unschädlicher Weise beseitigt.

B. Verbreitung durch Sputum, Ubiquitätslehre.

Mit dem Sputum jedoch wird häufig achtlos umgegangen aus Unkenntnis der Ansteckungsfähigkeit, aus Indolenz und, in vorgeschrittenem Stadium der Krankheit, aus physischer Schwäche.

Ferner sind in demselben ungeheure Mengen von Bacillen enthalten — man hat berechnet, daß ein Phthisiker 7200 Millionen täglich produziert (Heller). Schon Villemin hat 1869 im getrockneten Sputum die Hauptgefahr für die Verbreitung der Tuberkulose gesehen.

Wenn man daher anfangs auf den Gedanken eines ubiquitären Vorkommens der Bacillen kam, schien dies angesichts der großen Verbreitung der Tuberkulose in allen Erdteilen, in Stadt und Land wohl gerechtfertigt.

Daß diese Annahme aber falsch war, haben nicht nur die Untersuchungen über Verbreitung des Tuberkelbacillus außerhalb des Körpers mit seltener Uebereinstimmung ergeben, sondern das weitere Studium der Biologie hat auch die Ursache für die Einschränkungen aufgeklärt.

Die erste Einschränkung der Ubiquität liegt darin, daß durchaus nicht alle Bacillen, welche sich im Sputum mikroskopisch nachweisen lassen, auch entwickelungsfähig sind (Kitasato), wenn sich auch in jedem tuberkulösen Sputum lebensfähige Bacillen finden (Hesse).

Viel wesentlicher ist die zweite Einschränkung: Von feuchten Oberflächen können sich Bakterien, selbst bei starken Luftströmen, nicht loslösen; solange also das Sputum feucht ist, haften die Keime am Boden und sind somit unschädlich. — Die Uebertragung ist also in erster Linie durch vertrocknetes Sputum möglich. Die Vertrocknung nimmt aber längere Zeit in Anspruch, während deren Fäulnis und Sonnenlicht die Bakterien schädigen. Zugleich wird ein großer Teil des Sputums durch atmosphärische Niederschläge oder durch die

Straßenreinigung, in sauber gehaltenen Wohnungen durch nasses Aufwischen beseitigt.

Selbst vom vertrockneten Sputum gelangt nur ein geringer Teil wegen der ihm innewohnenden hygroskopischen Eigenschaften zu seiner Verstäubung.

Cornet wurde auf die Hygroskopie des Sputums zuerst aufmerksam, als er sorgfältig getrocknetes und gepulvertes Sputum in einem Keller nach einer Nacht zu Klumpen geballt fand, die nicht mehr verstäubungsfähig waren.

So erklärt sich, daß die Arbeiter in Kohlenbergwerken, trotz der sonst sehr ungünstigen hygienischen Verhältnisse, bei der hohen Luftfeuchtigkeit ihrer Arbeitsstätte sich nur selten gegenseitig durch Inhalationstuberkulose infizieren. Auch in feuchten Wohnungen wirkt, trotz ihrer sonstigen Schädlichkeit, dieses Moment der Inhalationstuberkulose entgegen.

Die relative Schwierigkeit, getrocknetes Sputum in respirationsfähiger Form zu erhalten, haben auch die späteren Versuche von Sticher und Beninde gezeigt.

Wenn wir dazu die desinfektorische Kraft des zerstreuten und namentlich des direkten Sonnenlichtes und die oftmalige Befeuchtung auf der Straße und im Freien in Rechnung ziehen, ergibt sich, daß alle anderen Infektionsgelegenheiten in den Hintergrund treten gegenüber der in geschlossenen Räumen, also in Wohnung und Arbeitsstätte.

Wenn hier Sputum auf den Boden ausgeworfen wird und eintrocknet, so wird durch das Hin- und Hergehen der Personen nach und nach die trockene Kruste zerrieben und es entsteht ein feiner Staub, der durch Zugluft, Kleiderschleppen, rasches Gehen aufgewirbelt, in seinen feinsten Partikelchen in die tieferen Luftwege gelangen kann.

Natürlich darf man sich aber nicht vorstellen, daß schon jeder einzelne Tritt eine mächtige Staubwolke nach sich zieht; wohl aber tut das z. B. der Besen beim trockenen Auffegen oder das Ausschütteln infizierter Wäsche (Betten, Taschentücher usw.).

Diesen theoretischen Erwägungen waren bereits die praktischen Staubuntersuchungen vorausgeeilt und hatten das gleiche Ergebnis.

Direkte Untersuchung der Luft, die am nächsten lag, ergab keine Resultate, da hierbei zu geringe Luftmengen untersucht wurden (250—1000 Liter). Versuche in verschiedenen Anordnungen von Williams, Celli & Guarnieri, Wehde, v. Baumgarten blieben ohne Erfolg.

Erst durch Untersuchung des Staubes, der sich auf 1 qm Wand, Querleisten, Bilderrahmen etc. abgelagert hatte, wurden positive Resultate erzielt (Cornet), da er weit größere Luftquanta repräsentiert. Nach vergleichender Keimzählung läßt sich berechnen, daß der Staub von 1 qm Wand mindestens 51000 Liter Luft entspricht. Der Staub wurde nur von solchen Stellen entnommen, die vor direkter Verunreinigung geschützt waren.

Man reibt ihn mit einem sterilen Schwämmchen ab, verteilt ihn in Bouillon und injiziert diese in den Peritonealraum von Meerschweinchen.

Diese Untersuchungen, die sich in erster Linie auf Räume erstreckten, in denen Phthisiker sich aufzuhalten pflegten, ergaben dann positive Resultate. Es fanden sich Bacillen in Krankenzimmern von Tuberkulösen fast durchgängig nur dann, wenn der Kranke seinen Auswurf auf den Boden oder in das Taschentuch entleerte; hierbei war es gleichgültig, ob der Patient sich in seiner Wohnung oder im Krankenhause befand. Räume, in denen sich Phthisiker nur vorübergehend aufhielten, so zwei Polikliniken, fanden sich nie tuberkulös infiziert, ebensowenig Straßen, öffentliche Gebäude, der Hörsaal des Pathologischen Instituts usw.

Bestätigt wurden diese Untersuchungen durch Rembold, Krüger, v. Kastner, Bollinger, Kustermann, Enderlen, Prausnitz, Petri (Eisenbahnwagen), Martin Kirchner (Militärbekleidungskammer), Bissel, Gotschlich, Wagner, le Noir & Camus, Hill.

Heymann fand, bei Entnahme des Staubes mit trockenem Pinsel, in 5 von 15 Privatkrankenzimmern und in 5 von 16 Krankenhauszimmern (also in 33,3 Proz. bzw. 31,3 Proz.), in denen Phthisiker lagen, Bacillen; bei Entnahme der Proben mit Schwämmchen war die Zahl der positiven Resultate weit größer, nämlich von 17 Krankenhaussälen erwiesen sich nicht weniger als 13 = 76,5 Proz. als infiziert.

Ich hatte ausdrücklich betont, daß sich Bacillen in der Regel nur dort nachweisen lassen, wo Phthisiker mit dem Auswurfe sorglos umgehen, auf den Boden oder ins Taschentuch spucken, in der Regel aber nicht, wenn die Kranken, ob sie Tröpfchen verstreuen oder nicht, mit dem Auswurfe vorsichtig sind (eine für die Prophylaxis eminent wichtige Tatsache). Leider haben manche Nachprüfungen dies nicht beachtet und dadurch seltener positive Resultate erhalten.

Wichtig sind daher auch Wagners Untersuchungen, der in einer hygienisch gehaltenen Lungenheilstätte negative Ergebnisse erhielt mit Ausnahme von 2 positiven Befunden in der Nähe eines notorisch unvorsichtigen Kranken.

Prophylaktisch wichtig ist auch die weitere Bestätigung meiner Versuche, daß, wenn nicht Phthisiker in der Nähe sind, der Staub bacillenfrei ist, so von Kelsch (Kasernenstaub), Belli (Staub in Kriegsschiffen), Cacace (Schulstaub), Kunz (20 Straßenstaubproben), Gotschlich (119 Proben aus Wartesälen), Dudley (Eisenbahnwagen 174:1).

Im Konnex hiermit steht der Nachweis von Tuberkelbacillen im Nasenschleim. Straus wies in dem Nasensekret von 29 gesunden Krankenwärtern 9mal Tuberkelbacillen durch Impfung nach. — Unter 16 Personen, die an der Bibliothek und Oper beschäftigt waren, fanden sich nur 2mal Bacillen. — Noble-Jones fand angeblich Bacillen im Nasenschleim bei 10,3 Proz. der von ihm untersuchten gesunden Personen, die nicht durch ihren Beruf mit Kranken in Berührung gebracht wurden (s. auch le Noir & Camus).

Die von Cornet zuerst erwiesene Gefährlichkeit des Taschentuchspuckens, die von mancher Seite (Flügge) Widerspruch erfahren hatte, hat durch Flügges Schüler Heymann eine weitere experimentelle Bestätigung erhalten.

Bespuckte und 2 Tage getrocknete Taschentücher wurden in einem Glaskasten von 3 cbm Inhalt leicht gerieben und geschwenkt. Von 3 Versuchen waren einmal bis zu 30 Minuten, einmal bis zu 60 Minuten nach Beendigung der Manipulation Bacillen in der Luft nachzuweisen. Das Ergebnis war bei ruhiger und bewegter Luft das gleiche.

Lebhaft wird heute noch die Frage ventiliert, ob der getrocknete Staub nach Cornet oder die beim Husten verstreuten Tröpfchen nach Flügge bei der Infektion die Hauptrolle spielen.

Am eindringlichsten wird die Gefahr des getrockneten, aufgewirbelten Sputumstaubes durch folgenden Versuch illustriert (Cornet).

Ein wenige Tage vorher mit tuberkulösem Sputum verunreinigter Teppich wird in einem Zimmer mit scharfem Besen kräftig aufgekehrt so daß Wolken von Staub sich erheben. Von 48 Meerschweinchen, deren Käfige in verschiedener Höhe im gleichen Zimmer aufgestellt waren, teils nahe, teils bis zu 3 m entfernt, wurden 47 tuberkulös. Bemerkt werden muß noch, daß alle künstlichen Steigerungen der Versuchsbedingungen vermieden wurden; kein künstlicher Trocknungsprozeß des Teppichs, keine absichtliche Erzeugung stärkerer Luftströme in dem Zimmer fand statt; der Versuch wurde also unter den natürlichsten Verhältnissen ausgeführt, wie sie alltäglich in der Wohnung eines mit dem Sputum unvorsichtigen Phthisikers sich ergeben.

Gleichwohl haben die Tröpfchenvertreter diesen Teppichversuch als unnatürlich bezeichnet, von „künstlich getrocknetem Sputum" erzählt usw. Allein ich wüßte nicht, in welchem Umstande irgend etwas Unnatürliches, irgend etwas von der alltäglichen Wirklichkeit in vielen Phthisikerfamilien Abweichendes, irgendeine Steigerung der gewöhnlichen Verhältnisse, namentlich bei der dritten Gruppe meiner Tiere erblickt werden könnte, die vollkommen frei in einem Käfig, $1^1/_2$ m über dem Boden, untergebracht waren und von denen 11 unter 12 Tieren typische Inhalationstuberkulose zeigten. Gerade in der Natürlichkeit des Versuches, dem Fehlen jeder künstlichen Manipulation (im Gegensatz zu den Tröpfchenversuchen) liegt für den Unbefangenen das unbedingt Ueberzeugende.

Mein Teppichversuch wurde von Kuss sowie Köhlisch bestätigt.

Wenn v. Baumgarten gegen die Inhalationsversuche erst neuerdings wieder einwendet, daß die Tiere unweigerlich gezwungen wurden, stundenlang bacillenhaltigen Staub einzuatmen, oder daß die Bacillen aufgeschwemmt in die Trachea injiziert wurden, und dann „wenigen als positiv gedeuteten Resultaten" die große Zahl negativer gegenübersteht, so ist das, wie wir oben sehen, eine irreführende Darstellung, die völlig falsch ist. Die positiven Resultate (35 von 36 Tieren!) wurden übrigens nicht nur „gedeutet", sondern von Virchow und der ganzen Berliner medizinischen Gesellschaft als positiv anerkannt. Wie kommt also v. Baumgarten zu solcher von der Wirklichkeit abweichenden Darstellung?

Vereinzelte Mißerfolge bei solchen Versuchen sind zum Teil auf grobe Versuchsfehler zurückzuführen: so Ostermanns Kasteninhalation (von 8 Tieren 3 tuberkulös); denn ich hatte wiederholt darauf hingewiesen, daß bei Verwendung eines Kastens der durch die Exspirationsluft der Tiere unnatürlich erhöhte Feuchtigkeitsgehalt eine Verstaubung hindert. Aehnliches gilt von Cadéacs Ver-

suchen, der eigentlich an seinen früheren Mißerfolgen schon hätte lernen können, und von Marchals Einwänden. Ein weiterer Fehler Cadéacs war die teilweise Verwendung von Kaninchen für Humanbacillen; im übrigen sind seine Resultate durch Sormanis Versuche widerlegt.

Weitere, unter natürlichen Verhältnissen erfolgte Infektionen durch trockenen Staub hat Svensson bei 15 Saugkälbern beobachtet, bei sämtlichen Tieren trat Bronchialdrüsentuberkulose ein. Siehe auch le Noir & Camus, Schottelius.

Geringere Bedeutung kommt der Infektion der Nahrungsmittel durch tuberkulösen Staub, wie sie Schnirer an Weintrauben nachwies, zu; desgleichen der Verbreitung der Tuberkelbacillen durch Fliegen, in deren Entleerung, nachdem sie auf tuberkulösem Sputum gesessen, Spillmann & Haushalter, Hoffmann, Nuttall, Lord, André u. a. Bacillen fanden und durch den Tierversuch bestätigten.

Auch die Verbreitung der Bacillen durch die Kleider Tuberkulöser (Josefson, Triberger, Noetel), durch Bücher (Mitulescu, Petersson-v. Behring), durch Trink- und Eßgeschirre (Huhs, Price, Metzger & Müller-Dudley) kann ausnahmsweise eine Rolle spielen, doch treten diese Gelegenheiten im allgemeinen ganz in den Hintergrund.

Als Ergebnis der Nachforschungen sehen wir also, daß der **Phthisiker** nur einen **verhältnismäßig engen Kreis um sich infiziert,** auch diesen jedoch **nur bei Unreinlichkeit,** daß somit von Ubiquität des Bacillus keine Rede sein kann. Diese Erkenntnis von der Verbreitungsweise bietet uns die wertvollsten Handhaben für die Prophylaxe.

Tröpfcheninfektion. Der Befürchtung, daß die Exspirationsluft des Phthisikers infektiös sei, wurde nach Nägelis und seiner Schüler Untersuchungen der Boden entzogen; es konnte der Nachweis geführt werden, daß die Exspirationsluft, bei ruhiger Atmung, wie dies neuerdings wieder von Huhs sowie Kölzer (unter 30 Fällen eine Ausnahme [Versuchsfehler]) bestätigt wurde, keimfrei ist. Dieser Satz entspricht dem Gesetze, daß durch Luftströme allein Keime nicht von feuchten Flächen abgelöst werden können.

Beim Husten und Sprechen jedoch ermöglichen forcierte Luftströme und ein plötzliches Voneinanderplatzen feuchter Flächen (der Lippen, der Zunge von den Zähnen oder dem Gaumen, der Stimmbänder) das Versprühen feinster Tröpfchen. Schon 1888 machte Cornet*) auf die Möglichkeit einer solchen Verbreitung aufmerksam, ohne derselben jedoch eine große, volkshygienische Bedeutung beizulegen, und riet zur Vermeidung derselben, Phthisiker beim Husten das Taschentuch vor den Mund halten zu lassen.

Flügge und seine Schüler Laschtschenko, Heymann, Sticher, Neisser, Beninde, legten jedoch später (1897) der „Tröpfcheninfektion" größeres Gewicht und anfangs sogar eine fast ausschließliche Bedeutung bei und untersuchten genauer ihre Ausdehnung und ihre Bedingungen. Zunächst stellte Laschtschenko vermittelst in den Mund genommener Prodigiosuskultur fest, daß in der Tat um einen Sprechenden und Hustenden sich ein Nebel feinster

*) G. Cornet, Die Verbreitung der Tuberkelbacillen außerhalb des Körpers, Zeitschr. f. Hyg., 1888, S. 315.

Tröpfchen verbreitet, der Bakterien zu tragen und sich stundenlang in der Luft zu halten imstande ist. Es ist die Schwebedauer ungefähr umgekehrt proportional der Größe der Keime (Buchner, Wegele & Rapp, Königer). Die außerordentliche Durchdringungsfähigkeit künstlicher Spraynebel bewiesen Kirstein und Hutchison.

Aus solchen Versuchen lassen sich für die Tuberkulose nun keine strikten Schlüsse ziehen; denn was beim Husten und Sprechen verspritzt wird, ist hauptsächlich Speichel, der aber beim Phthisiker in der großen Anzahl der Fälle keine Bacillen enthält. Beim Sprechen verschleudert der Tuberkulöse wohl kaum Bacillen, wohl aber beim Husten. Dieselben lassen sich vermittelst ausgestellter Objektträger mikroskopisch und nach Auffangen in offenen Schalen auch durch den Tierversuch nachweisen. Sie sind jedoch nur bis etwa 80 cm vor und seitlich vom Patienten vorhanden, nicht hinter demselben (v. Weismayr, Moeller, Engelmann, Heymann).

In dieser Form sind die Versuche wenig maßgebend; denn es werden so Tröpfchen von erheblicher Größe mit aufgefangen, die keine große Flugfähigkeit zu besitzen brauchen, wie sie notwendig ist, um dem gewundenen Wege des Inspirationsstroms folgen zu können.

Beweisender sind Versuche, die noch, nachdem der Phthisiker den Versuchsraum verlassen hat, sich absetzende infektiöse Teilchen dartun. Der Ausfall war zwar positiv, aber recht spärlich. Eine halbe Stunde erwies ich als Grenze der Schwebedauer. Auch die Lebensfähigkeit der in verspritzten Tröpfchen verschleuderten Bacillen ist enge begrenzt, besonders im hellen Zimmer nicht über 2—3 Tage. Da zugleich die abgesenkten Tröpfchen fest an der Fläche haften, ist keine Gefahr vorhanden, daß sie durch Luftströme wieder abgehoben werden und Infektionen veranlassen könnten. — Die Aspiration der Luft eines engen Raumes, in dem ein Phthisiker hustet, ergibt gleichfalls nur bei starkem Luftstrom und in ganz wenigen Fällen Bacillen (Heymann).

Es liegen auch Versuche mit direkter Infektion von Tieren durch Hustenluft vor (Heymann): Meerschweinchen wurden mit fixiertem Kopfe mehrere Wochen bis Monate hindurch jeden zweiten Tag drei Stunden lang von geeigneten Phthisikern auf eine Entfernung von 25—45 cm angehustet, mit dem Erfolg, daß von 25 Tieren 6 erkrankten zum Teil ohne andere Veränderungen, als „geschwollene, zum Teil verkäste Bronchialdrüsen" aufzuweisen, in deren Ausstrichpräparaten Bacillen mehrfach nicht gefunden werden konnten.

Dabei klagt Heymann über die Schwierigkeit „passende Phthisiker, die genügend verspritzten", aufzutreiben; der Versuch mußte sogar unterbrochen werden, weil sie nur mehr spärlich verspritzten, und es wurden „nur zwei Patienten, die allen Anforderungen gerecht wurden", gefunden! Unter Moellers ähnlichen 12 Tieren wurden nur zwei infiziert.

So übertriebene Bedingungen sind jedoch im praktischen Leben äußerst selten. Es mag wohl einmal der Kehlkopfarzt in eine ähnliche Lage kommen, oder jemand, der mit einem Phthisiker das Lager teilt, aber für die allgemeinen natürlichen Verhältnisse bedeuten die Versuchsergebnisse nichts.

Die Untersuchung von Masken aus Zelluloid sowie von Mundbinden, welche Phthisiker eine Zeitlang getragen haben, ergibt öfters die Anwesenheit von Bacillen (B. Fränkel). Für die Verstreuung respirabler Tröpfchen beweist das indes nichts.

Somit sind die Resultate der Tröpfcheninfektion um so spärlicher geworden, je mehr die Versuche den natürlichen Verhältnissen genähert wurden, und je mehr man bemüht war, wirklich flugfähige Partikel zu finden. Wir leugnen keineswegs, daß die Hustenstöße von Phthisikern infektiös sein können; nach den eigenen Untersuchungen von Flügges Schülern jedoch besteht diese Gefahr nur in engem Bezirk, nur vor und wenig seitlich von dem Patienten, nur wenn dieser sehr heftig hustet, und endlich ist selbst unter all diesen Bedingungen die Zahl der Keime sehr gering. Es kann daher der Tröpfcheninfektion bei der Verbreitung der Phthise keine praktisch wichtige Rolle zugesprochen werden.

Die weit untergeordnetere Rolle gegenüber der Sputumstaubinfektion geht daraus hervor, 1) daß die im Sputum enthaltenen Bacillen, wie wir beispielsweise aus den B. Fränkelschen Berechnungen einerseits, aus denen von Heller & Wolkenstein andererseits ersehen, das viel Millionenfache der mit Hustentröpfchen verstreuten Bacillen beträgt, ein Faktum, das übrigens auch ohne Berechnung jedem einleuchten muß. Daher überragt auch bei voller Berücksichtigung des Umstandes, daß von achtlos ausgeworfenem Sputum selbst unter günstigen Verhältnissen nur der kleinste, vielleicht der 1000. Teil der Bacillen in einen flugfähig trockenen Zustand gelangt, doch ihre Zahl die der flugfähigen Tröpfchenbacillen noch um das Vieltausendfache!

Die von Ziesche für die ausgehusteten Bacillen angegebenen, etwas höheren Zahlen sind nicht maßgebend, weil es sich da um außergewöhnliche Verhältnisse handelt, im übrigen kommt ein gewisses Mehr gegenüber der Gewalt der Zahlen der im Sputum enthaltenen Bacillen gar nicht in Betracht.

2) Die Tröpfchenbacillen gehen anerkannt rasch zugrunde, und zwar um so schneller, je feiner, flugfähiger und infektiöser die Tröpfchen sind. Das ausgeworfene Sputum dagegen bildet, selbst wenn den losgelösten, flugfähigen Bacillenstäubchen keine längere Existenz als den Tröpfchen beschieden wäre, eine stete, widerstandsfähige Reserve, die in seinen größeren kohärenten Partikeln noch nach Wochen und Monaten bei weiterer Pulverisierung und Verstäubung neue virulente Infektionsquellen erschließt, ein wesentlicher Punkt, der von Flügges Schule konsequent ignoriert wird. Ferner sprechen gegen die Bedeutung der Tröpfcheninfektion der enge Verstreuungskreis (1 m, Engelmann, Heymann, Moeller) und die kurze Schwebedauer (Königer, v. Weismayr, Hutchison).

Außerdem werden der Tröpfchenbeweisführung Flügges und seiner Schule die gekünstelten Infektionsbedingungen (s. oben Heymanns Versuch), alle die Apparate und Chemikalien (Austrocknung mit Chlorcalcium) usw., die das ganze Bild verschieben, mit Recht zum Vorwurfe gemacht, und nehmen diesen Versuchen das Entscheidende und Beweisende.

Solche verkünstelte Versuche bringen die ganze Inhalationstheorie, die auf viel zu festen Füßen steht, als daß sie solcher Nach-

hilfe bedürfte, in ein schiefes Licht, sie geben auch deren Gegnern, wie v. Behring, v. Baumgarten, ein scheinbares Recht, auf diese schwache Seite hinzuweisen, während de facto die Inhalationstuberkulose auch unter den einfachsten, natürlichsten Verhältnissen zustande kommt, wie meine Gruppe III des Teppichversuches und Kuss' Resultate gezeigt haben.

Besonders wichtig ist der von Saugmann gelieferte praktische Gegenbeweis gegen die Tröpfcheninfektion, insofern von 238 Lungenärzten in Heilstätten und Kehlkopfärzten, trotzdem sie die günstigste Gelegenheit zur Tröpfcheninfektion darboten, nach Jahren nur 2 oder 3 an Tuberkulose erkrankten und selbst hier nicht feststeht, ob durch Tröpfchen oder Staub. Wie häufig man besonders als Kehlkopfarzt von Phthisikern angehustet wird, davon weiß jeder ein Lied zu singen trotz Zieschés gegenteiliger Behauptung.

Die Theorie von dem überwiegenden Einfluß der Tröpfcheninfektion ist deshalb so bedauerlich, weil dadurch die richtige Bekämpfung der Tuberkulose mit konsequenter Durchführung meiner Forderungen in ihrem vollen Umfange gehemmt und verzögert wird. Zu alledem ist das Vorhalten des Taschentuches, wie ich es 1888 bereits empfohlen, als genügendes prophylaktisches Mittel experimentell bestätigt (Bartenstein, Heymann) und wird auch von der Gegenseite nichts Besseres bis jetzt empfohlen.

B. Infektionsquellen des Bovintypus.

Die an sich geringere Bedeutung der Bovininfektion für die menschliche Tuberkulose zeigen uns u. a. epidemiologische Studien; denn die Häufigkeit der Rindertuberkulose geht in den verschiedenen Ländern nicht parallel der der Menschentuberkulose, so im Allgäu (Biedert), in Westfalen (Kasselmann), in England (A. Meyer, Conn), in Italien (Vestea), in Japan (Kitasato) usw. Diese Belege sprechen auch zugleich gegen die von manchen Autoren (Eber, Fibiger und Jensen u. a.) behauptete Umzüchtung von Bovinbacillen in Humanbacillen im menschlichen Körper und gegen eine Ableitung der menschlichen Lungentuberkulose von einer früheren bovinen Darminfektion.

Vergleichen wir hingegen die Verbreitung der Rindertuberkulose mit der Frequenz menschlicher Unterleibs-, Drüsen- und Skrofulo-Tuberkulose, so scheint immerhin ein gewisser Einfluß der ersteren zuzukommen (Raw, Heymann, Tedeschi & Lorenzo u. a. (s. auch Davies).

Für die Uebertragung der Perlsucht auf den Menschen kommen gleichfalls drei Infektionsarten hauptsächlich in Betracht: durch Inhalation, durch Kontakt und durch den Verdauungskanal.

Mit dem Nachweis der Uebertragbarkeit des Perlsuchtbacillus auf den Menschen, namentlich beim Kind, ist eine Ansteckung auf dem Wege der Inhalation durch tuberkulöse Rinder von vornherein wohl denkbar. Dabei ist ein weit geringerer Wert der Vertrocknung der infektiösen, tierischen Se- und Exkrete beizumessen, weil die Stalluft in der Regel zu feucht ist, um eine so intensive Vertrocknung, wie sie ein inhalationsfähiges Pulver zur Voraussetzung hat, zu gestatten.

Hier spielt ohne Frage, soweit eine Lungeninfektion durch Bovinbacillen überhaupt stattfindet, die von Flügge anderwärts, wie mir scheint, so übertriebene Tröpfcheninfektion eine nicht unwesentliche Rolle; denn das Tier hustet, spuckt aber nicht, sondern das Sekret kommt meist aus der Nase heraus und wird durch forcierte Exspirationsstöße verstreut. Die Verhältnisse liegen hier ganz anders, als beim Menschen, wie Cornet dies schon an anderer Stelle hervorhob.

In der Tat liegen mehrfache Mitteilungen vor, nach denen das Wartepersonal in Ställen mit viel tuberkulösen Kühen angeblich infiziert wurde.

Auch durch vertrocknete, verstäubte oder fein verspritzte Milch ist eine Infektion der Atmungsorgane denkbar, praktisch aber scheint die Inhalationsinfektion durch den Bovinbacillus nach den bisher vorliegenden Untersuchungen (s. o.) keinerlei Bedeutung zu haben und sich auf spontan zurückbildende, kleine Herde, besonders in Bronchialdrüsen, wie sie wohl den bekannten Naegelischen Untersuchungen oft zugrunde lagen, zu beschränken.

Wichtiger ist die Kontaktinfektion durch Bovinbacillen; dabei läßt sich auch der Zusammenhang zwischen Infektion und sichtbaren Erkrankung zuweilen deutlich verfolgen. In einer Anzahl Fällen ist eine Tuberkulose der Haut und der nächsten Drüsen im Anschluß an eine kleine Hautverletzung oder auch ohne solche beim Hantieren mit tuberkulösen Organen von Rindern entstanden. Solche Beobachtungen haben L. Pfeiffer, Jadassohn, Ravenel, Stützer, Krause, Kleine, Damman & Lydia Rabinowitsch, Nizzoli, Schindler, Wilhelmi u. a. mitgeteilt, auch die Entwickelung von Lupus an wunden Stellen, die mit Rahm und Sahne verbunden, eventuell eingerieben wurden (Leloir, Priester) illustrieren diesen Vorgang, ebenso wie die relative Häufigkeit von tuberkulösen Hautaffektionen bei Schlächtern. Josepf & Trautmann fanden unter 47 Fällen von Tuberculosis verrucosa cutis 8 Schlächter, Lassar unter 365 Schlachthofangestellten 13mal Hauttuberkulose. Allerdings fehlt in einem Teile dieser Beobachtungen, namentlich der älteren, der Nachweis des bovinen Charakters der Affektion.

Die geringe Pathogenität der Bovinbacillen bei den Menschen, besonders den Erwachsenen, zeigt sich auch durch die strenge Lokalisation solcher Infektionen auf die Eingangsstelle und die nächsten Drüsen. Für ein Weitergreifen auf die Lunge liegen keine einwandfreien Beweise vor, da die spätere Lungenerkrankung, wie wohl auch in Fibiger & Jensens Fall völlig unabhängig entstanden sein kann.

Im übrigen ist die geringe Virulenz auch durch die folgenlos verlaufene Selbstinfektion von Spengler und Klemperer erwiesen, sowie durch v. Baumgartens Bericht über einen mißglückten Versuch, Perlsuchtbacillen auf Menschen zu übertragen, der bei malignen Tumoren zu therapeutischen Zwecken unternommen war; in über einem halben Dutzend Fälle kam es höchstens zu kleinen lokalen Abszessen; bei der Sektion war niemals Lymphdrüsen- oder Organaffektion vorhanden.

Die wichtigste Rolle bei der bovinen Infektion des Menschen spielt ohne Zweifel die Uebertragung auf die Nahrungswege durch

Fleisch und namentlich durch Milch und Milchprodukte, die von perlsüchtigen Rindern stammen.

Solche Fälle, in denen derartige Infektionen mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden können, sind ziemlich häufig berichtet.

Demme beobachtete ein aus gesunder Familie stammendes Kind mit ausgedehnter Darm- und Mesenterialtuberkulose (Lunge und Hirnhäute gesund), dessen Infektion nach Lage der Verhältnisse auf den Genuß der Milch einer 8 Wochen später an Perlsucht verendeten Kuh zurückzuführen war. Ferner wies er Darmtuberkulose bei 4 nicht belasteten Kindern nach dem Genusse der rohen Milch einer perlsüchtigen Kuh nach.

Innerhalb eines Jahres verzeichnete Demme in 7 Fällen primäre isolierte Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose, ferner isolierte Mesenterialdrüsentuberkulose bei einem viermonatlichen, in keiner Weise hereditär belasteten Kinde, das mit der ungekochten Milch einer Kuh ernährt worden war, die beim Schlachten sich gleichfalls als tuberkulös erwies.

Jedoch diese sowie die übrigen älteren Beobachtungen von Ollivier, Grosse, Stange, Johne, Uffelmann, Göring, Schöngen u. a., wonach der Genuß der Milch tuberkulöser Tiere beim Menschen Darmtuberkulose zur Folge hatte, sind im Lichte neuerer Forschung nicht völlig beweiskräftig; denn es fehlt zum Teil der Nachweis nicht nur der bovinen Natur, sondern des zweifellos primären Charakters der entstandenen Affektion, sowie die sichere Feststellung der Infektionsquelle und der Ausschluß anderweitiger Infektionsmöglichkeiten (siehe Kochs Kritik jener Fälle). Einwandfrei erscheinen dagegen für eine Infektion durch tuberkelbacillenhaltige Milch die Fälle von Watt, Fibiger & Jensen und Weber-Kossels Fall (Bovininfektion der Mundschleimhaut nach Genuß perlsüchtiger Milch) zu sprechen, ebenso die weiter unten erwähnten Ergebnisse der deutschen Sammelforschung. Wertvoll ist auch Monsarrats Beobachtung, wonach in einem beschränkten Bezirke durch den zeitweisen Bezug von Milch aus mit Tuberkulose verseuchten Kuhställen die Todeszahl der an Abdominaltuberkulose gestorbenen Kinder von 9 auf 38 stieg und nach Beseitigung der Ursache wieder sank.

Außerdem ist der Nachweis von Bovinbacillen bei primärer Darmtuberkulose durch Weber in 13 Fällen von 20 und von seiten der englischen Tuberkulosekommission in 14 Fällen von 29 u. a. der unwiderlegbarste Beweis für solche Bovininfektionen, die auf anderem Wege als durch die Nahrung, also Milch und Butter, wohl nicht denkbar sind.

Die Gelegenheit zu solcher Infektion ist außerordentlich groß und weit verbreitet. So schlägt Kühnau die Zahl der an Eutertuberkulose leidenden Kühe in Deutschland auf 50000 bis 100000, die etwa 50 bis 100 Millionen Liter tuberkelbacillenhaltige Milch liefern (siehe auch Eber, Glage, Gorton).

Die Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen in Milch, Butter und Käse wurde durch Galtier, Heim, Gasperini, Harrison, Dawson erwiesen, Bacillen sind in der Milch tuberkulöser Kühe wiederholt konstatiert worden; doch ist der Gehalt an Bacillen meist nicht so groß, daß sie sich mikroskopisch nachweisen lassen.

Der lediglich mikroskopische Nachweis ist auch ungenügend, weil er uns über die Lebensfähigkeit der Bacillen keinen Aufschluß gibt und auch da versagt, wo andere Methoden positive Resultate geben (Buege, Roth). Vollends aber hat die Auffindung der tuberkelähnlichen, säure- und alkoholfesten Bacillen durch Petri der mikroskopischen Untersuchung ihren Wert genommen, da wir kein sicheres Merkmal zur Unterscheidung der Stäbchen auf diesem Wege besitzen.

Wir bedürfen also des Tierversuchs, des sichersten Mittels zur Feststellung von Tuberkelbacillen.

Da sich die Bacillen in der zentrifugierten Milch hauptsächlich in der Rahmschicht und im Bodensatz finden, werden diese getrennt oder zusammen intraperitoneal auf mehrere Meerschweinchen verimpft. Nach 6—8 Wochen werden die Tiere obduziert und bei positivem Ergebnis die Läsionen, um sich vor Verwechslung mit den ähnlichen Veränderungen durch säurefeste Bacillen zu schützen, am besten noch einmal weiterverimpft.

Bei Butter wird von den drei Schichten, die sich nach längerem Stehen bei erhöhter Temperatur bilden, nach Obermüller am besten die weiße, käsige Sulz zur Impfung verwendet.

Ueber den Tuberkelbacillengehalt der Milch tuberkulöser Kühe geben uns schon die älteren Arbeiten von Bollinger, May, Stein, Smith & Schröder Aufschluß; Bang fand in 63 Fällen vorgeschrittener Tuberkulose 9mal = 14 Proz., Hirschberger in 20 Fällen verschiedenen Grades 11mal, Ernst in 114 Proben von 36 eutertuberkulösen Kühen 32mal, Delépine bei Eutertuberkulose regelmäßig Bacillen, vermißt sie aber bei sonstiger Tuberkulose, Douglas wies bei 15 eutertuberkulösen Kühen infektiöse Milch nur 8mal nach, und zwar bei Tieren, die Geschwüre am Euter hatten.

Das Vorkommen von Bacillen in der Milch bei Eutertuberkulose kann nicht überraschen; dagegen ist die infektiöse Eigenschaft der Milch bei sonstiger Tuberkulose, außer bei weit vorgeschrittenen Prozessen, noch eine viel umstrittene Frage.

Ostertag und seine Schüler, Müller u. a., halten die Milch nur bei Eutertuberkulose für infektiös. Auch Yong erhielt bei Verimpfung der Milch positive Resultate nur bei eutertuberkulösen Kühen, aber sonst nicht, selbst bei vorgeschrittener Tuberkulose.

Rabinowitsch & Kempner dagegen hatten auch unter 15 auf Tuberkulin reagierenden Kühen 10mal Bacillen gefunden, zwei davon hatten keinerlei klinische Symptome; Mohler fand bei reagierenden Tieren ohne klinische Erscheinungen sogar in 21 Proz. die Milch bacillenhaltig, de Jong unter 10 solchen Tieren 3mal, Moussu unter 57 solchen Milchproben 7mal.

Der Beweis, daß Tuberkelbacillen gesunde Euter durchwandern können, ist bis jetzt nicht geliefert, denn die dafür von Beitzke angeführte Beobachtung, daß bei Bongert, Ostertag & Titze Kühe, die zu Immunisierungszwecken intravenös mit menschlichen Tuberkelbacillen geimpft waren, monatelang Bacillen mit der Milch ausschieden, ohne wahrnehmbare Eutererkrankung, kann nicht zum Vergleiche herangezogen werden, da Humanbacillen bei den ihnen artfremden Rindern nicht den strengen Lokalisationsgesetzen (siehe S. 491) unterworfen sind, wie die dafür pathogenen Rinderbacillen, sondern sich mehr dem Verhalten indifferenter Tuschekörner nähern.

Ob also nicht in oben angeführten Fällen das Euter durch bacillenhaltige Abgänge, Faeces, Sekrete des tuberkulösen Uterus usw. beschmutzt und die Milch erst außerhalb des Körpers infiziert wurde, bleibt dahingestellt; immerhin wird man mit den Tatsachen rechnen und die Milch reagierender Tiere für suspekt ansehen müssen.

Einen Maßstab für die Häufigkeit bacillenhaltiger Milch im allgemeinen gewähren die Untersuchungen von Milch und Butter größerer Molkereien, die die Milch verschiedener Kühe, oft verschiedener Höfe, sammeln, mischen und die Städte damit versorgen.

Die früheren Untersuchungsresultate, namentlich vor dem Jahre 1896, sind mit Vorsicht aufzunehmen, da bis dahin offenbar auch die durch Petrische Bacillen gesetzten Läsionen häufig als tuberkulös angerechnet wurden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind sehr verschieden, je nach der Quelle. Es ist ferner möglich, daß gerade höheres Alter der Butter, Salzzusatz und andere Prozeduren, die die Qualität der Butter herabsetzen, zugleich die Lebensfähigkeit der Bacillen schädigen (Hellström); jedenfalls ist die Häufigkeit bacillenhaltiger Milch und Butter abhängig von der Frequenz der Rindertuberkulose in der betreffenden Gegend. So waren mehrere Untersuchungen der Marburger Butter völlig negativ (Schuchardt, Bonhoff, Abenhausen), während z. B. Obermüller und Rabinowitsch bei Untersuchungen zahlreicher Butterproben aus einer und derselben Quelle in Berlin in 87,5—100,0 Proz. der Proben Bacillen nachweisen konnten, und Kanthack & Sladen unter 16 Molkereien 9 fanden, von denen wenigstens eine der entnommenen Proben Bacillen enthielt.

Nach Ebers Untersuchungen in Leipzig führten von 70 kontrollierten Milchgeschäften 27 Proz. zeitweise bacillenhaltige Milch. In den Marktmilchproben fand Eber in 10 Proz., in Butter in 12 Proz., in Sahne und Quark in 4 Proz. Tuberkelbacillen; Hess in New York konstatierte in der Milch in 16 Proz., Gorton in 10 Proz., Robertson & Malcolm in Birmingham gleichfalls in über 100 Proz., Klein in London in 7 Proz. Tuberkelbacillen. Siehe auch die Zusammenstellung von Lindenstein.

Die verhältnismäßig hohe Zahl der bacillenhaltigen Proben in der Mischmilch und -butter erklärt sich daraus, daß nur wenige tuberkulöse Kühe hinreichen, um die Milch eines Bestandes von Hunderten von Kühen zu infizieren, wie Kühnaus sorgfältige Forschung beweist: In seinem Falle hatten zwei Kühe, die infektiöse Milch lieferten, genügt, um die Mischmilch von 800 gesundheitsschädlich zu machen.

Demnach ist die Gelegenheit, tuberkelbacillenhaltige Milch und Milchprodukte zu verzehren, außerordentlich groß.

Das Fleisch ist im allgemeinen nur bei hochgradiger oder generalisierter Tuberkulose des Tieres infektiös (Bollinger, Ostertag, Westenhoeffer, Marschner, Galtier, Bongert). Die eigentlich tuberkulös veränderten Organe werden in der Regel, wenigstens bei geordnetem Schlachthofbetrieb, vom Konsum ausgeschlossen oder nur gekocht verzehrt. Doch läßt sich nicht in Abrede stellen, daß von gewinnsüchtigen Fabrikanten recht oft direkt tuberkulöse Teile zur Fabrikation von Wurstwaren verwendet werden. Dies er-

scheint um so bedenklicher, als gerade diese Fleischpräparate meist nur in leicht angeräuchertem und nicht gar gekochtem Zustande genossen werden (Tonzig). Gleichwohl scheint, nach der Seltenheit der Darmtuberkulose beim Erwachsenen zu schließen, der Genuß selten verhängnisvoll zu werden.

Auch in dem bekannten Ersatzmittel der Butter, der Margarine, wurden, wie sich aus ihrer Herstellung aus Rinderfett, Milch und Schweinemagen wohl verstehen läßt, Tuberkelbacillen nachgewiesen (Morgenroth, Annett; Markl hatte negatives Resultat). Auch die Sana ist nach Moeller nicht zuverlässig bacillenfrei (vgl. Michaelis). Im Plasmon fand dagegen Bloch in 4 Proben keine Bacillen.

Gegenüber dem häufigen Vorkommen von Perlsuchtbacillen in Milch, Butter und zum Teil in Wurstwaren ist die primäre Darmtuberkulose beim Menschen, selbst im Kindesalter, nach den übereinstimmenden pathologisch-anatomischen Erfahrungen von Virchow, Orth, Tendeloo, Benda, Albrecht, Ribbert, Zahn, Grawitz, Krabler sehr selten.

Das große Leichenmaterial der Charité in Berlin weist in 5 Jahren nur fünf solcher Fälle auf. Baginski fand unter 933 Sektionen tuberkulöser Kinder niemals, Biedert unter 3104 16mal primäre Tuberkulose des Darmes. Grosser beschreibt unter 1407 Tuberkulosesektionen des Tübinger pathologischen Instituts nur einen Fall von primärer Darmtuberkulose.

Häufiger findet sich primäre Tuberkulose der Mesenterialdrüsen. Diese ist, was den Infektionsmodus anlangt, der Darmtuberkulose gleichwertig und bildet nur den Ausdruck der leichteren Durchgängigkeit der kindlichen Schleimhaut (Cornet). Nach Biederts Zusammenstellung waren von 1346 Sektionen tuberkulöser Kinder in 40 die Mesenterialdrüsen allein ergriffen, nach Carr in 120 Fällen 5mal allein verkäst; im Greifswalder pathologischen Institut (Grawitz) hatten unter 1104 Sektionen drei Kinder und ein Mann Darmgeschwüre bzw. Tabes mesaraïca ohne Lungenherde.

Einzelne Autoren geben allerdings höhere Zahlen an; so fand Heller in Kiel unter 714 an Diphtherie gestorbenen Kindern, darunter 140 mit Lungentuberkulose, 53mal primäre Tuberkulose der Verdauungsorgane; Wagener unter 76 Kindersektionen 13mal primäre Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose. Zu ähnlichen Resultaten kamen Councilmann, Mallory und Pearce, nach Woodhead sind die Mesenterialdrüsen in 14 Proz. aller Sektionen von Kindertuberkulose allein erkrankt. Beitzke fand unter tuberkulösen Kindern primäre Intestinaltuberkulose in 16 Proz., Ipsen in 17,2 Proz., Scholz dagegen in 37,5 Proz. (s. auch Fibiger & Jensen, Price und Jones).

Diese großen Unterschiede sind auffällig, aber erklärlich, weil nicht nur das Material, sondern auch die Auffassungen über das, was hier zuzurechnen ist, weit auseinander gehen.

In späteren Jahren kommt, so häufig die Darmtuberkulose eine Begleiterscheinung der Lungenphthise ist, eine isolierte oder primäre Darmtuberkulose oder gar eine isolierte Mesenterialdrüsentuberkulose kaum je vor. Fälle von Behrens, Grosser, Grawitz lassen sich vielleicht dahin deuten.

Aber selbst wenn wir die höchsten der angegebenen Zahlen zugrunde legen, steht die nur ausnahmsweise primäre Tuberkulose des

Intestinaltractus bei Erwachsenen, die relativ seltene bei Kindern in einem schreienden Mißverhältnis zu der enormen Zahl der Infektionsgelegenheiten durch Milch und Butter, und zwar um so mehr, da ein erheblicher Teil der beobachteten primären Darmtuberkulose noch auf Rechnung einer Humaninfektion durch zufällige Verunreinigung der Nahrung, tuberkulöse Muttermilch (?) (Moussu), vorgekautes Brot, vorgekostete Suppe (Demme) usw. kommt.

Es ist also ohne Zweifel das Eindringen von Bovinbacillen mit der Nahrung in den menschlichen Darmtractus häufig von keiner weiter um sich greifenden Tuberkulose gefolgt, und zwar auch nicht im zarten Kindesalter, wo die Milch die hauptsächlichste Nahrung bildet und häufig roh oder ungenügend gekocht dargeboten wird.

Noch deutlicher kommt dies in den Resultaten der deutschen Sammelforschung zum Ausdruck: Es wurden Fälle sicherer Eutertuberkulose bei Kühen ermittelt und dann die Dauer der Erkrankung, die Menschen resp. Kinder, welche die betreffende Milch und Butter genossen hatten und welche Personen erkrankt sind, festgestellt.

Nach Webers Mitteilung ergab sich, daß unter 113 Fällen in 69 die Milch ungekocht von 360 Personen, darunter 151 Kindern längere Zeit genossen wurde. Mit Sicherheit konnte nur in zwei Familien bei je einem Kinde eine Infektion mit Perlsuchtbacillen, und zwar Halsdrüsentuberkulose bovinen Charakters festgestellt werden, außerdem fanden sich noch eine kleine Zahl Drüsenschwellungen und auf Abdominaltuberkulose verdächtige Erscheinungen, die aber vorübergingen. Dieses enorme Mißverhältnis zwischen Infektionsgefahr und Infektion beruht zum guten Teile auf den an sich ungünstigen Bedingungen des Darmkanals für eine Infektion durch eine gewisse Abschwächung der Bacillen durch den Magen-Darmsaft, durch die Vermischung der Infektionskeime mit dem Speisebrei, durch die rasche Passage und durch die Bedeckung der Schleimhautoberfläche mit einer Schleimschicht — Bedingungen, die sich auch darin zeigen, daß selbst Phthisiker, also notorisch Disponierte, die hin und wieder unvermeidlich Auswurf verschlucken, oft jahrelang von Darmtuberkulose verschont bleiben.

Der Hauptgrund beruht aber zweifellos in der geringen Pathogenität des Bovinbacillus für den Menschen, selbst im kindlichen Alter. Es ist jedoch im höchsten Grade wahrscheinlich, daß der Bovinbacillus, analog den durch den Humanbacillus beim Kinde hervorgerufenen Veränderungen (s. Kossels & Webers wichtige Versuche) häufig kleine Affektionen erzeugt, die sich spontan wieder zurückbilden und nur Käse-, später unscheinbare Kreide- und Kalkherde hinterlassen, die für Jahre, vielleicht Jahrzehnte, kenntlich bleiben und dem Körper auch für längere Zeit den Stempel der Allergie (positive Tuberkulinreaktion) aufdrücken.

Solche Veränderungen sind es offenbar, die zu der irrigen Vorstellung geführt haben, daß fast jeder Mensch einmal „tuberkulös“ (im Sinne einer fortschreitenden Tuberkulose) sei und die scheinbar die übertriebene Auffassung von der Latenz tuberkulöser Herde rechtfertigen.

Unsere Annahme wird wesentlich dadurch gestützt, daß gerade bei tuberkulösen Mesenterial- und Darmveränderungen, wie oben erwähnt, und auch bei tuberkulösen Halsdrüsen nach den Feststellungen von Oehlecker und Goodall sowie der englischen Tuber-

kulosekommission in ca. $^1/_3$ der Fälle und darüber der bovine Bacillentypus festgestellt worden ist, also hauptsächlich in dem Gebiete, das wir der durch langsameren Verlauf von der gewöhnlichen Kindertuberkulose abweichenden Skrofulotuberkulose zuzurechnen gewöhnt sind (s. ausführliches G. Cornet, Die Skrofulose, 2. Auflage).

Ein richtiges Bild von der großen Bedeutung der Bovininfektion für die Skrofulose werden wir erst gewinnen, wenn nicht, wie bisher, hauptsächlich nur die eine Operation erheischenden Halsdrüsen und größere, zum Teil zum Tode führende Mesenterialveränderungen untersucht, sondern alle die kleinen und kleinsten, unscheinbaren Organ- und Darmveränderungen, wie sie Nägeli und seinen Anhängern den Anlaß zu ihren völlig unbegründeten Schlußfolgerungen über Latenz und Tuberkuloseverbreitung gaben, systematisch auf Bovinbacillen geprüft werden.

V. Heredität. — Fötale Infektion.

Seit uralten Zeiten war im Volke und bei den Aerzten der Glaube an die Erblichkeit der Schwindsucht verbreitet. Was ist auch sinnfälliger, als die Häufigkeit, mit der Kinder und Eltern von der Tuberkulose dahingerafft und ganze Familien oft in wenigen Jahren und Jahrzehnten ausgerottet werden!

Diese Beobachtung, die einem alltäglich entgegentritt, hat man als klinische Erfahrung bezeichnet und ihr durch spezielle Erhebungen, wie oft in der Familie der an Tuberkulose Erkrankten vorher Tuberkulose vorkam, ein statistisches Relief gegeben.

Die zahlreichen Autoren — um nur einige zu nennen: Louis, Lebert, Rilliet & Barthez, Schäffer, Bockendahl, Leudet, Haupt — erhielten recht ungleiche Resultate, die einen 10 Proz., andere mehr, einige sogar 85 Proz. „hereditär Belasteter“. Diese Differenz wird dadurch verständlich, daß die einen Forscher einen hereditären Einfluß nur von den Eltern annahmen, andere einen solchen den Großeltern, Geschwistern und sonstigen näheren oder entfernteren Verwandten freigebig konzedierten.

Auch neuere Arbeiten, die sich mit diesen Prozentberechnungen abgeben, kommen zu sehr verschiedenen Angaben, die von 12 bis 52 Proz. und darüber schwanken (Dunbar & Gentes, Mongour Zilgien, Nikolski, Bugajewski-Goldstein. Siehe auch Müller & Woodruff.

Alle diese Zusammenstellungen, ob nun Spezialstatistik oder ob die seinerzeit unternommenen großen Sammelforschungen, sind — es ist nicht zuviel gesagt — wenn damit die Erblichkeit bewiesen werden sollte, völlig wertlos. In früheren Zeiten vielleicht verzeihlich, bekunden sie nach der Entdeckung des Tuberkelbacillus und nachdem man mit der vielleicht noch so entfernten Möglichkeit der Ansteckung rechnen mußte, in dieser Form einen bedauerlichen Mangel an Logik. Denn abgesehen von den zu kleinen Zahlen und von der Zurechnung der Fälle, in welchen die Eltern erst lange Zeit nach der Geburt des Betreffenden tuberkulös wurden, verstoßen sie gegen die Grundregel der Logik, daß von zwei Möglichkeiten eine nur dann erwiesen ist, wenn man die andere auszuschließen vermag. Hier aber wird von den zwei Möglichkeiten,

der Erblichkeit und der Ansteckung, die eine schlankweg für erwiesen erklärt, nur dadurch, daß man die andere, die Ansteckung, ignoriert. Und doch: Wo wäre, wenn man die Ansteckung nicht von vornherein als etwas Unmögliches bezeichnen will, mehr Gelegenheit dazu gegeben, als gerade im engen Familienleben zwischen Eltern und Kindern und zwischen Geschwistern.

In der Tat hat auch die genaue Kasuistik solcher Erhebungen die frappante Tatsache ergeben, daß sehr häufig gerade die Kinder tuberkulöser Eltern der Tuberkulose verfallen, die zu Hause in Gemeinsamkeit mit den kranken Eltern lebten, während ein Teil der Kinder, teils jünger, teils älter, die durch besondere Verhältnisse außerhalb der Familiengemeinschaft in Stellungen, auf der Schule usw. weilten, gesund blieben. Dafür haben sich namentlich in Cornets Statistik über 800 Tuberkulosefälle zahlreiche Beispiele ergeben, die neuerdings auch durch Löffler, Feer u. a. ergänzt wurden. Geradezu als Experiment kann man Bernheims Vorgehen bezeichnen:

Bernheim veranlaßte 3 tuberkulöse Mütter von Zwillingen, von je einem sich zu trennen, den anderen dagegen zu Hause von gesunden Ammen ernähren zu lassen. Die 3 isolierten Zwillinge blieben dauernd frei von Tuberkulose, die 3 zu Hause aufgezogenen starben an der Krankheit (und mit ihnen 2 der Ammen).

Keine Regel ohne Ausnahme! Daß auch Fälle vorkommen, wo die Kinder bei ihren kranken Eltern nicht infiziert, während außerhalb lebende Kinder tuberkulös werden, steht außer Frage, aber die Erklärung hierfür liegt auf der Hand: Wie überhaupt nicht jeder Tuberkulöse auf seine Umgebung infektiös wirkt, sondern nur, wenn er mit den Sekreten unvorsichtig ist, so werden von (in diesem Sinne) vorsichtigen Eltern auch die Kinder nicht infiziert, während die auswärtigen Kinder bei der großen Verbreitung der Tuberkulose leicht einer anderweitigen Infektion in ihrer Stellung, in ihrer Wohnung, in Schlafstellen, durch Ehegatten usw. zum Opfer fallen können. Auch dafür hat Cornets Detailerhebung zahlreiche eklatante Beispiele ergeben.

Das Fernbleiben der Tuberkulose bei Trennung von den Eltern finden wir an ganzen Gruppen bestätigt: an den Pfleglingen unserer Findel- und Waisenhäuser, die, obwohl sie sehr häufig (in 41 Proz. und darüber, Schnitzlein) ihre Eltern an Tuberkulose verloren haben, doch nach den übereinstimmenden Berichten von Stich, Schnitzlein, Epstein, Hutinel nur in den seltensten Fällen an Tuberkulose erkranken. Zu ähnlichen Resultaten kam Cornet durch eine, in 51 Waisenhäusern angestellte Erhebung. In einer Anzahl hygienisch günstiger Waisenhäuser mit einer Durchschnittskopfstärke von 515 Personen sind während 5—21 Jahren unter 7245 Personenjahren nur 3 Kinder einige Zeit nach der Aufnahme ins Waisenhaus an Tuberkulose erkrankt. Deutlich zeigt sich also, daß die sogenannte hereditäre Belastung nur beim Kontakt mit den kranken Eltern wirksam ist, daß mit anderen Worten die Uebertragung der Tuberkulose von Eltern auf die Kinder nicht eine Folge der Erblichkeit, sondern der Familieninfektion bildet, deren reichliche Gelegenheit keiner weiteren Motivierung bedarf.

So erklärt sich denn auch die „aszendierende Heredität", wonach Kinder, anderweitig infiziert, oft Jahrelang vor den Eltern erkranken, die Tuberkulose in die Familie einschleppen und dann ihre Eltern direkt oder indirekt durch ihre Geschwister infizieren. Auch die sehr häufigen Fälle, in denen tuberkulöse Eltern ihre vor der Erkrankung geborenen Kinder infizieren, werden meist für hereditär angeführt.

Wenn man übrigens — um auf jene Statistiken klinischer Erfahrung noch einmal zurückzukommen — den hereditären Einfluß von Seite der Eltern in $^1/_3$—$^1/_4$ der Fälle von Tuberkulose (Kúthy F. Friedmann u. a.) beobachtet haben will, so ist doch dieser Einfluß in seiner Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose recht fragwürdig; denn in den Altersklassen, denen die Eltern angehören, dem 20.—60. Jahre, stirbt doch überhaupt $^1/_3$—$^1/_4$ aller Menschen an Tuberkulose; also zeigen die Eltern der Tuberkulösen keine wesentlich höhere Tuberkulosefrequenz als die gesamte Bevölkerung der gleichen Altersklassen.

Die direkte Gegenüberstellung von Tuberkulösen und Nichttuberkulösen hat dann auch ergeben, daß von ersteren (432 Personen) 22,8 Proz., von letzteren (108 Personen) kaum viel weniger, nämlich 19,4 Proz. tuberkulöse Eltern hatten (Kúthy). Größere Differenzen gibt Reiche an; von 1843 Fällen im Alter von 15—50 Jahren stammten von Phthisikern 29,7 Proz. männliche, 44,4 Proz. weibliche von tuberkulösen Eltern, von Personen ohne Lungentuberkulose leiteten 12,8 Proz. männliche, 17,6 Proz. weibliche von tuberkulösen Eltern ihre Herkunft ab.

Wir sehen auch hier diese widerspruchsvollen Angaben, die nirgends mit Sicherheit eine Erblichkeit beweisen, ihr im Gegenteile, wie Kúthys Statistik direkt entgegentreten.

Nicht durch die Frage, ob in der Familie schon Tuberkulose vorgekommen, sondern nur durch spezielle Detailforschung, wie dies an anderer Stelle Cornet (l. c.) auseinandersetzte, ließe sich ein wahres Bild über die einschlägigen Verhältnisse gewinnen.

Weit zuverlässiger sind auch die Forschungen in abgeschlossenen Bevölkerungsgruppen, wenn sie mit einiger Sorgfalt und nicht nach Riffels Beispiel (s. S. 527) durchgeführt worden. So hat Boeg auf den Faröer Inseln, Fischer in zwei Schwarzwalddörfern solche Untersuchungen angestellt, aus beiden aber geht hervor, daß an Stelle der vermeintlichen Erblichkeit die Kontagiosität die Ursache für die Verbreitung der Tuberkulose auch in der Familie bildet. Zu ähnlichen Resultaten führten die Nachforschungen von Johnson, Kristen, Stören, Kluge u. a.

Besondere Beachtung verdienen experimentelle und pathologisch-anatomische Forschungen über die Möglichkeit der Vererbung. Denkbar wäre eine solche entweder als Vererbung des Bacillus oder als Vererbung einer gewissen Disposition.

Vererbung des Bacillus. Die Lehre von der erblichen oder kongenitalen Uebertragung des Bacillus hat ihren Hauptvertreter in v. Baumgarten.

Die kongenitale Uebertragung erscheint v. Baumgarten als notwendige Voraussetzung für die Erklärung gewisser Erscheinungen, vor allem für die primäre Lokalisation der Tuberkulose in den von außen abgeschlossenen Partien, den Lymphdrüsen, Knochen und Ge-

lenken; denn ein Durchtritt durch die Schleimhaut ohne teilweises Haftenbleiben und Fortentwickelung in derselben kommt seiner Ansicht nach nicht vor (siehe auch Elsässer, Meissner).

Nun ist aber die spurlose Passage für die Darmschleimhaut von Orth und Wesener u. a., für die Bronchial- und Lungenschleimhaut von Buchner, Cornet, für die übrigen Schleimhäute (Conjunctiva, Mundschleimhaut, Vagina) von Cornet so häufig nachgewiesen und demonstriert und auch neuerdings von verschiedensten Seiten bestätigt worden, daß an einer Infektion der Lymphdrüsen ohne Erkrankung des Quellgebietes nicht zu zweifeln ist (siehe auch S. 489, 495, 500).

Also die Drüsentuberkulose ohne Veränderung des Quellgebietes, die ich (s. u.) an Hunderten von Tieren und an allen Körperregionen experimentell erzeugt habe, ist heute eine anerkannte Tatsache, und bei der Häufigkeit der Tuberkulose namentlich in den Bronchialdrüsen und im Kindesalter, ist die Annahme naheliegend, daß sich von hier aus ein oder der andere Bacillus loslöst, in den Lymph- und Blutkreislauf gelangt und sich in Knochen und Gelenken ablagert, wo (durch die starre Gefäßwand) eine Verlangsamung des Kreislaufes bedingt oder durch ein Trauma der Kreislauf vollkommen unterbrochen ist. Denn nicht nur die Drüsentuberkulose bevorzugt die Jugendjahre — wir haben dies durch die leichtere Durchgängigkeit der Schleimhaut erklärt — sondern auch die Loslösung der Bacillen, selbst in großer Menge, und der Einbruch in die Blutbahn ist gleichfalls ein Attribut der Kinderjahre (Häufigkeit der kindlichen Miliartuberkulose). Dürfen wir uns wundern, wenn auch die Knochen- und Gelenktuberkulose, entstanden durch Loslösung einzelner Bacillen aus Drüsenherden, hauptsächlich wieder in der Kindheit vorkommt?

Andere scheinbar primäre Tuberkulose innerer Organe (Brémond [Milz], Ekehorn [Niere] u. a.) ist entweder nur klinisch beobachtet oder man fand bei der Obduktion doch noch andere Veränderung.

Wenn man aber nicht in allen Fällen von Knochen- und Gelenktuberkulose ältere Drüsenherde gefunden hat (in den allermeisten findet man sie), so erklärt sich dies aus den Untersuchungen von Loomis, Tizzini, Cornet, Spengler u. a., daß die Bronchialdrüsen nicht selten, vollkommen isoliert erkrankt, bei mikroskopischer Untersuchung und bei Verimpfung sich als tuberkulös erweisen, ohne daß ihr makroskopisches Aussehen auf eine tuberkulöse Erkrankung bereits hindeutete. Eine solche latente Drüsentuberkulose ist daher auch in Fällen einer scheinbar isolierten, primären Knochenaffektion nicht ausgeschlossen.

Es kann mithin keine Rede davon sein, daß die Heredität eine notwendige Voraussetzung zur Interpretation irgendwelcher tuberkulöser Erkrankungen bildete, noch würde sie die Knochentuberkulose besser erklären, denn niemals fand sich bisher in den später zu besprechenden Fällen kongenitaler Erkrankung eine isolierte Affektion der Knochen.

Ein weiterer Einwand v. Baumgartens gegen die Infektionstheorie geht dahin, daß bei Inhalation zu wenige Bacillen in den Organismus gelangen können, um ernstere Erkrankungen hervorzurufen; sie führten stets nur zu leichten, bald vernarbenden Prozessen, während die

schweren, tödlichen ererbt seien. Aber damit steht die tägliche Erfahrung im Widerspruch, daß die hereditär Belasteten, was Heilungsresultat und Dauererfolg anlangt von den Nichtbelasteten, in nichts sich unterscheiden (Brehmer u. a.).

Wie wenig sich die Uebertragung sogar reichlicher Bacillen mit einem anderen Postulat der Erblichkeit, der jahrelangen Latenz der kongenitalen Herde, verträgt, darauf kommen wir später zurück.

Eine eigentlich erbliche Uebertragung im strengen Sinne des Wortes als eine aus dem Keimplasma der Eltern hergeleitete Eigenschaft kommt nur für die hereditäre Disposition (s. u.) in Betracht.

Hierzu steht in einem gewissen Gegensatze die fötale Uebertragung des Bacillus selbst. Für diese fehlt, soweit eine Infektion des Ovulum mit Bacillen vor der Befruchtung in Frage kommt, jeglicher Anhaltspunkt. Es könnte also nur in Betracht kommen die germinative Uebertragung von Seite des Vaters durch einen bacillenhaltigen Samen und die placentare durch die Mutter.

Germinative Uebertragung. Als Stütze für die germinative Uebertragung wird der Nachweis von Bacillen im menschlichen Samen und Samenbläschen angeführt, der hin und wieder geglückt ist (Jani, Spano, Sirena & Pernice, Simmonds, Dobroklonski — diesem unter 25 Fällen einmal, und zwar bei Nebenhodentuberkulose — Jaeckh, Nakarai), während Rohlff, Westermayer, Walther u. a. Sperma und Hoden in 36 Phthisikerleichen bacillenfrei fanden.

Die Bedeutung dieser positiven Befunde für die Erblichkeitsfrage ist jedoch recht zweifelhaft; denn sie ergab sich nur bei an Miliartuberkulose und hochgradiger Phthise Gestorbenen. Die Frage bleibt also offen, ob nicht — wie dies durch die Intaktheit der Organe wahrscheinlich ist — die Bacillen erst kurz vor dem Tode in die Blutbahn gelangt sind. Auch muß die Zahl der Bacillen außerordentlich gering sein; denn der mikroskopische Nachweis glückte nur selten, der Tierversuch ergab stets langsamsten Verlauf und geringe Ausbreitung der gesetzten Prozesse, ja er versagte sogar bisweilen, wenn mikroskopisch Bacillen sich gezeigt hatten (Nakarai; tote Bacillen?).

Von 3 Stieren mit hochgradiger Tuberkulose konnte Albrecht nur bei einem, der am Hoden erkrankt war, Bacillen nachweisen.

Auch im Hoden und Samen tuberkulisierter Kaninchen und Meerschweinchen finden sich in einer Minderzahl der Fälle Bacillen (Cavagnis, Gärtner, Maffucci), nach O. Mayer auch bei lokalisierter Tuberkulose; doch fand Mayer in solchen Fällen stets auch das Blut bacillenhaltig.

Ganz wesentlich spricht gegen die Uebertragung vom Vater der negative Ausfall der bisher angestellten Tierversuche, zumal für dieselben meist die Bedingungen so gewählt wurden, daß sie der Uebertragung möglichst günstig waren.

Gärtner infizierte 22 Kaninchen und 21 Meerschweinchen durch intratestikuläre Bacilleninjektion; keins von den Föten und Jungen (29 Kaninchen und 45 Meerschweinchen) wurde tuberkulös.

Den gleichen Erfolg hatte Cornet (l. c.) mit 32 Meerschweinchenjungen, die von 20 an den Hoden infizierten Männchen stammten, und

Hauser mit 14 von tuberkulösem Vater stammenden Meerschweinchen, ebenso Binaghi.

In allen genannten Versuchsreihen wurde sogar eine Anzahl der Muttertiere infiziert, aber die Jungen blieben gesund.

Friedmann hat bei am Hoden und an den Vasa deferentia infizierten Kaninchen in den von ihnen erzeugten Föten 7 Tage nach der Kopulation Tuberkelbacillen gefunden, hingegen nicht bei den intraperitoneal und intrapulmonal infizierten Tieren. Auch Karliński gibt an, bei Jungen von Ziegenböcken mit artifizieller Hodentuberkulose unter anderem Tuberkulose der Mesenterial- und Halsdrüsen gefunden zu haben. Die Halsdrüsen können aber kaum als Zeichen der kongenitalen Tuberkulose angesehen werden und dadurch verlieren diese Befunde ihre Bedeutung. Im übrigen berechtigen die meist mit enormen Mengen Bacillen angestellten Hodenversuche, abgesehen von den negativen Resultaten anderer Autoren, Gärtners, Cornets, Hausers, Binaghis, zu keinen Schlußfolgerungen auf die menschlichen Verhältnisse, wo nur in den allerseltensten Fällen ein tuberkulöser Hode für die Zeugung in Anspruch genommen wird (s. auch Bongert, Crouzon & Villaret).

Der Beweis, daß ein virulent infiziertes Ei seine Entwickelungsfähigkeit bis zur normalen Ausreifung bewahren könne, was schon Virchow bezweifelte, ist bis heute gleichfalls nicht geliefert. Die Versuche von Maffucci, v. Baumgarten, M. Koch und L. Rabinowitsch an Vogeleiern gestatten bei der Verschiedenheit mit dem Ei des Säugetieres keinen Vergleich (s. auch Westermayer).

Auch sämtliche Fälle von kongenitaler Tuberkulose des Menschen (s. unten) stammen von tuberkulösen Müttern, nicht ein einziges Mal ist eine vom Vater herrührende kongenitale Tuberkulose einwandfrei nachgewiesen.

Die Keimübertragung ist also theoretisch so gut wie unmöglich und praktisch noch niemals beobachtet worden.

Placentare Uebertragung. Im Gegensatz hierzu ist die Möglichkeit placentarer Uebertragung über jeden Zweifel erhaben, aber ihre quantitative Bedeutung ist umstritten. Die normale Placenta bildet für gewöhnlich ein sicheres Filter gegen den Uebertritt von Bakterien aus dem mütterlichen Kreislauf in den des Foetus.

Unter dem Einflusse tuberkulöser Herde in der Placenta selbst, eventuell auch akuter Infektionskrankheiten und hohen Fiebers können Epitheldefekte entstehen, die einen Uebergang der Keime resp. Tuberkelbacillen aus dem mütterlichen in den fötalen Kreislauf ermöglichen. Solche tuberkulöse Placentarherde sind in einer Anzahl Fälle bei tuberkulösen Müttern nachgewiesen worden von F. Lehmann, Schmorl & Kockel, Auché & Chambrelent, Runge, Sitzenfrey, Jung, Monaco, Schmorl & Geipel, Novak & Ranzel, Bossi u. a.; häufiger scheinen sie beim Rinde vorzukommen (Siegen, Kockel & Lungwitz, Nocard, Arvid Bergmann) und dadurch auch die häufigere Fötaltuberkulose beim Rinde zu erklären.

Ob auch ohne Placentartuberkulose aus kleinen Epitheldefekten an den Chorionzotten ein Uebergang der Tuberkelbacillen stattfinden kann (Bongert), wird bezweifelt (Hamm & Schrumpf); ein Fall von Schmorl und Birch-Hirschfeld, von Bernabd (Courmont & Char-

lier), vielleicht der von Aschoff lassen die Möglichkeit einer Fötaltuberkulose ohne nachweisbare Placentartuberkulose offen.

Umgekehrt hat die Placentartuberkulose keineswegs den Uebergang der Bacillen zur notwendigen Folge, wie es die Fälle von Henke, Carl, Hamm & Schrumpf, Beneke, Kürbitz, Schlömpert mit tuberkelfreien Föten zeigen.

Als kongenital erwiesen ist die Tuberkulose außer bei tuberkulösen Föten nur bei Neugeborene, die mindestens in den ersten 3—6 Wochen post partum ausgesprochene tuberkulöse Veränderungen zeigen, und zwar soweit deren Lokalisation einer intrauterinen Infektion entspricht. Diese tritt entsprechend der Eintrittspforte stets als primäre Affektion der Leber und Portaldrüsen auf, sekundär sind Milz und Mesenterialdrüsen ergriffen.

Von den Mitteilungen über kongenitale Tuberkulose verdienen namentlich Beachtung die Fälle von Charrin, Berti, Jacobi, Sabouraud, Lannelongue, v. Rindfleisch, Hochsinger, Honl, Bugge, Auché & Chambrelent, Henke, Brindeau, Heitz, Schmorl & Birch-Hirschfeld, Armanni, Thiercelin & Londe, Georgi, Ritschel, Vesprémi, Aschoff, Hamburger, Stoeckel.

Der ledigliche Nachweis von Tuberkelbacillen im Blute, in der Leber von Föten oder Neugeborenen ohne tuberkulöse Veränderungen deutet weniger auf eine intrauterine, als eine während der Geburt erfolgte Infektion.

Es sind im ganzen kaum 30 Fälle bekannt, welche mit einiger Sicherheit für eine intrauterine Uebertragung der Tuberkulose sprechen, gewiß eine staunenswert geringe Summe, wenn man bedenkt, wie viele Tausende Föten und Neugeborene zur Obduktion gelangen und wie seit mindetsens 2 Jahrzehnten nach solchen Raritäten sorgfältig überall gefahndet wird. In den anerkannten Fällen litten die Mütter in der Regel an der schwersten Form der Lungen- oder an allgemeiner Miliartuberkulose und starben entweder während der Schwangerschaft oder kurz nach der Geburt, ein Umstand, der gleichfalls die Bedeutung kongenitaler Tuberkulose auf einen recht kleinen Kreis einschränkt.

Den wenigen positiven Befunden steht eine ganze Anzahl negativer gegenüber trotz systematischer Untersuchung und teilweiser Verimpfung von Föten tuberkulöser Mütter (Grancher & Straus, Leyden, Vignal, M. Wolff, Londe, Bugge, Bossi, Henke, Hamm & Schrumpf.

Virchow erklärte noch auf dem Berliner Tuberkulosekongreß auf das bestimmteste, niemals einen einschlägigen Fall gesehen zu haben; Hammer sah unter 447 Sektionen tuberkulöser Kinder keinen zweifellos kongenitalen Fall.

Solche kongenital Infizierte zeigten weite Verbreitung der Bacillen und gingen früh zugrunde. Niemals wiesen Kinder, die auch nur mehrere Monate alt starben, die für placentare Entstehung charakteristische Lokalisation ihrer Krankheit auf. Die hereditäre Tuberkulose führt ihre kleinen Opfer in wenigen Tagen oder Wochen zum Tode; sehr häufig tritt Unterbrechung der Schwangerschaft ein, ein weiterer Grund für die geringe praktische Bedeutung der Fötalinjektion.

Analog sind die Erfahrungen bei Rindertuberkulose. Die Zahl der kongenital Erkrankten ist hier höher, es sind über 80 zweifel-

lose Beobachtungen mitgeteilt. Dies entspricht vielleicht der häufigeren Lokalisierung der Rindertuberkulose auf das Urogenitalsystem und die Unterleibsorgane überhaupt. Klepp berechnet, daß ungefähr 2,63 Proz. der von tuberkulösen Kühen stammenden Kälber tuberkulös geboren werden. Aber auch Rindertuberkulose vererbt sich nur bei den schwersten Formen generalisierter Erkrankung.

Die Möglichkeit des Ueberganges der Tuberkelbacillen von infizierten Muttertieren auf die Föten erweist auch die Experimentalpathologie, zugleich aber auch dessen Seltenheit; die Versuche von Galtier, Maffucci, de Renzi sind nicht einwandfrei. Gärtner, Friedmann, Galbo, Jezierski erhielten von Muttertieren, die sie mit Tuberkulose infiziert hatten, zum Teil tuberkulöse Früchte oder konnten in Organen Bacillen nachweisen.

Allein diese Resultate erklären sich hauptsächlich durch die gewaltigen Massen von Bacillen, mit denen das Muttertier förmlich überschwemmt wurde.

Andererseits stehen ihnen eine größere Anzahl negativer Ergebnisse entgegen, besonders von Sanchez Toledo.

Auch Cornet hat bei 137 Föten tuberkulöser Muttertiere, die er zerstückelt weiter verimpft hat, niemals Tuberkulose konstatieren können. Desgleichen beobachtete er auch an 96 von tuberkulösen Müttern geborenen und gesäugten Tieren keine Abweichung von der normalen Entwickelung. Zu gleichfalls negativen Resultaten waren Straus, Nocard, Galtier, Vignal gelangt.

Wie wenig selbst bei den hochempfänglichen Meerschweinchen die Heredität einen Einfluß ausübt, zeigt Hellers Mitteilung. Sämtliche Meerschweinchen des Kieler pathologischen Instituts stammen von ca. einem Dutzend Tiere ab, die 1890 mit Rindertuberkulose geimpft worden sind. Abgesehen von 2 kurzen Tuberkuloseepidemien, die auf infiziertes Heu bezogen werden, sind sämtliche Tiere stets kräftig und gesund gewesen.

Bei der Seltenheit beglaubigter kongenitaler Fälle hat man die Lehre von der erblichen Uebertragung durch den Hinweis auf die Syphilis zu stützen versucht. Aber bei dieser sind alle Säfte des Körpers mit dem Virus infiziert, während der Tuberkelbacillus sich in der Regel nur bei allgemeiner Miliartuberkulose im Blute findet, sonst aber lokal bleibt. Bei Syphilis sind Placentarblutungen, die eine Fruchtinfektion vermitteln können, häufig, bei Tuberkulose äußerst selten, also ist der ganze Vergleich unzutreffend.

Die Erblichkeit vom Standpunkte der Mortalitätsstatistik. Noch ein allgemeines Bedenken steht der kongenitalen Uebertragung entgegen: würde sie den gewöhnlichen Modus der Verbreitung darstellen, so müßte die Frequenz der Tuberkulose in den ersten Monaten am höchsten sein und mit dem Alter ständig abnehmen. Das Gegenteil ist der Fall: Todesfälle an Tuberkulose in den ersten Lebensmonaten sind verschwindend selten, erst gegen das Ende des ersten Jahres zeigt sich eine Vermehrung, den frühesten Infektionen entsprechend; nach dem 3. Jahr sinkt die Ziffer wieder, um erst ungefähr mit dem 15., entsprechend den Gefährdungen des Berufs, wieder — und nun andauernd — anzusteigen. Eine Zusammenstellung der Kindersektionen des Berliner pathologischen

Instituts von 1876—1891 durch ROTHE auf CORNETS (l. c.) Veranlassung ergab, daß von 263 obduzierten tuberkulösen Kindern bis zu 5 Jahren keines unter 2 Monat alt war, 10 im ersten Halbjahr, 43 im ersten Jahre, 83 im zweiten, 56 im dritten, 51 im vierten und 30 im fünften standen. Viele andere Zusammenstellungen ergeben gleichfalls die Seltenheit der Tuberkulose der ersten Monate.

Dem entsprechen auch die Statistiken der Rindertuberkulose. Nach Ermittelungen von CORNET, RÖCKL, der Landwirtschaftlichen Ministerien in Preußen, Baden, Sachsen, beträgt die Tuberkulosefrequenz der Kälber etwa 4—8tausendstel Prozent, während sie in den ersten 6 Wochen noch geringer (0,002 Proz.) ist, dagegen bei ausgewachsenen Rindern zwischen 2 und 20 Proz. schwankt.

v. BAUMGARTEN vertritt immer noch die Ansicht, daß die kongenitalen Herde lange latent bleiben, in Schranken gehalten durch erhöhte Widerstandskraft der Gewebe während des Wachstums. Alle Erfahrung zeigt dagegen, daß Infektionen aller Art im kindlichen Gewebe sich weit schneller verbreiten und viel perniziöser wirken als beim Erwachsenen. Auch die Tuberkulose des Kindesalters zeichnet sich aus durch weite Propagation, durch rasches Befallensein vieler Organe, durch Neigung zur akuten Generalisation (allgemeinen Miliartuberkulose), sowie durch kurzen, malignen Verlauf. Die Vota aller Kliniker und Pathologen lauten hierin gleich. In diesem Sinne äußern sich: WEIGERT, CORNIL, FROEBELIUS, LANDOUZY, MICHAEL, HENOCH und ihre Zahl läßt sich leicht vermehren. Wo bleibt da der Schutz durch erhöhte Wachstumsenergie?

Noch abenteuerlicher ist die Behauptung mancher Autoren, daß die vererbte Tuberkulose gar in einer Generation ganz latent bleiben und erst in der zweiten manifest werden könne; es fehlt nicht nur der Schatten eines Beweises, sondern auch, wenigstens bei Infektionskrankheiten, jedes Analogon zu einem solchen Vorgang. Nicht einmal bei der Syphilis kommt dergleichen vor.

Somit ist kasuistisch und experimentell der Nachweis für die Möglichkeit intrauteriner Infektion zwar erbracht, jedoch hat sich, von welcher Seite man immer die Frage der Heredität prüft, mit Sicherheit ergeben, daß ihr nur eine sehr geringe praktische Bedeutung zukommt, da sie nur bei schwerster Erkrankung der Mutter möglich ist und der Lebensfähigkeit des infizierten Kindes enge Grenzen zieht.

Lehnen wir auch die erbliche Uebertragung als für die Verbreitung von Tuberkulose irrelevant ab, frägt es sich doch, ob das gehäufte Vorkommen von Tuberkulose in der Familie Erkrankter nicht zum Teil auf einer vererbten Anlage zur Erkrankung beruht. Hierüber im folgenden Kapitel.

VI. Disposition.

Die Disposition ist ein Postulat der alten Ubiquitätslehre: nahm man an, daß überall Infektionsgelegenheiten gegeben seien, so brauchte man einen Faktor zur Erklärung, daß nicht alle Menschen tuberkulös sind, und suchte diesen naturgemäß in dem Individuum. Seit das Experiment aber gezeigt hat, daß die Bacillen nicht ubiquitär

sind und sich nur unter gewissen Bedingungen in einem Zustande befinden, der sie zum Eindringen in den menschlichen Organismus befähigt, mußte naturgemäß die Dispositionslehre an Boden verlieren. Was man früher für ein disponierendes Moment hielt, stellt sich sehr häufig nur als eine **vermehrte Exposition** der Ansteckung gegenüber heraus.

Auch der Befund von Bacillen in der Nase Gesunder wird als ein Beweis dafür angesehen, daß es einer besonderen Disposition bedarf, um eine Erkrankung herbeizuführen, aber das Freibleiben solcher Personen erklärt sich daraus, daß die Bacillen in der Nase überhaupt nur bei Verletzung oder bei Einreibung die Möglichkeit finden, in das Gewebe einzudringen.

Dies leitet auf die sogenannte „Organdisposition“: das eine Organ erkrankt, wenn Bacillen auf seine Oberfläche gelangen, das andere nicht (Lunge — Nase, Haut usw.). Darf man darum von Disposition sprechen in dem Sinne, daß die einen Gewebe sich weniger widerstandsfähig erweisen als andere? Gewiß nicht; es handelt sich um rein mechanische Verhältnisse, oder, wenn man will, um eine lokale Diathese, eine lokale Krankheitsbereitschaft. Das Flimmerepithel und der Schleimstrom eliminieren im einen Organe die Erreger schnell aus dem Cavum, so daß sie nicht haften können, im anderen ist ihr Eintritt erleichtert. Sind sie einmal ins Gewebe selbst eingedrungen, so erkranken beide Organe.

Generell ist jeder Mensch für den Humantypus disponiert (Artdisposition). Individuell aber zeigt diese Disposition Schwankungen. In dieser vielumstrittenen Frage muß konstatiert werden, daß sich ein Einspruch niemals gegen solche Schwankungen überhaupt richtete (s. G. Cornet, Die Verbreitung der Tuberkelbacillen außerhalb des Körpers), sondern die Opposition kehrte sich, und zwar mit Recht, dagegen, die vermehrte Disposition gewissermaßen einem Fatum tuberkulös zu werden, die verminderte Disposition einer Immunität gleichzustellen. In der extremsten Form hat dieser Standpunkt zur Verirrung des Liebreichschen Nosoparasitismus geführt, der ja heute glücklicherweise ein überwundener Standpunkt ist.

Ohne das Wesen der Disposition erklären zu können, sucht man in derselben entweder eine spezifische Neigung zu tuberkulösen Erkrankungen oder eine allgemeine Minderwertigkeit der Konstitution, die ebenso auch andere Infektionen erleichtert — oder sie kann lokal auf Eigenschaften beruhen, die das Wachstum der Bacillen hemmen oder fördern — oder sie ist auf rein mechanische Faktoren zurückzuführen, die das Haftenbleiben der Bacillen erleichtern (Epitheldefekte) oder erschweren (Speisebrei-Darm).

Für die Annahme einer mechanischen Disposition haben wir eine ganze Reihe positiver Unterlagen (verstärkte, abgeschwächte Flimmerbewegung, verschiedene Durchgängigkeit der Schleimhäute etc.; auch für eine sonstige, lokale Krankheitsbereitschaft liegen Beobachtungen vor.

Hingegen eine allgemeine, den ganzen Körper betreffende oder spezifische Disposition für Tuberkulose ist vorläufig nicht erwiesen, wenn auch eine Reihe von Wahrscheinlichkeitsgründen, die aus der Immunitätslehre und der verschiedenen Bildung von Antikörpern hervorgehen, für ihr Dasein sprechen. Ob dann deren letzte

Ursache in chemischen Differenzen, wie sie A. Robins geistreiche Demineralisationstheorie fordert, zu suchen ist, wird erst die Zukunft zeigen müssen. Für das Ausbleiben einer Infektion unter sogenannten gleichen Bedingungen ist aber außerordentlich häufig und wohl meistens nicht die verschiedene Disposition, sondern die verschiedene Exposition schuld, die Gleichheit der Bedingungen also häufig nur scheinbar. Dieser Umstand wird von den übereifrigen Dispositionsvertretern beharrlich übersehen, ebenso wie die quantitativen (Zahl der Bacillen) und qualitativen (Typus und Stammvirulenz) Unterschiede der Infektionsgelegenheiten ignoriert werden. Erst wenn diese drei bewiesenen und jederzeit demonstrierbaren Verschiedenheiten exakt ausgeschlossen werden können, kann von verschiedener Disposition mit Recht die Rede sein, die aber dann ihrem Wesen nach noch zu beweisen ist. Auch Schlüter lehnt in seiner äußerst wertvollen Monographie, das beste Werk, das wir über Disposition besitzen, eine Einteilung in Disponierte und Nichtdisponierte kategorisch ab. Siehe auch Friedrich, Huber, Köppen, de Giovanni.

Die Disposition wird als eine ererbte oder erworbene angesehen.

Hereditäre Disposition.

Für die ererbte Disposition erblickt man den Beweis in der Häufigkeit der Tuberkulose in gewissen Familien; doch wie wir gesehen, erklärt sich dieselbe ungezwungen aus der Infektionsgefahr, der die Angehörigen von Phthisikern ausgesetzt sind.

Einen neuen Faktor sollen nun nach Martius die Ergebnisse der „wissenschaftlichen Genealogie“ in die Diskussion bringen: aus Riffels Forschungen soll hervorgehen, daß die Nachkommenschaft von Phthisikern viele Generationen hindurch tuberkulös bleibt, während andererseits Menschen mit annähernd Tuberkulose-freier Aszendenz auch in einem infizierten Hause gesund bleiben. — Doch wir können in dieser Deduktion kein neues Argument erblicken; was für die sonstigen Erfahrungen über Heredität gilt, behält seine Geltung auch für diese nur mit größerer Mühe gewonnenen: der Beweis ist nicht erbracht, daß es sich nicht um eine Infektion „von Geschlechtern zu Geschlechtern“ handelt. Nach den Erfahrungen Cornets u. a., welche zeigen, wie sich die Phthise 30 Jahre, lange nach dem Tode des Ersterkrankten, durch Seitenketteninfektion in der Familie fortpflanzen kann, ist eine Konservierung der Seuche, auch durch ein Jahrhundert, nichts Unverständliches.

Was aber Riffels Statistik im besonderen anlangt, so hat G. Cornet bereits an anderer Stelle nachgewiesen, daß er bei diesem Autor auf wenig über 100 Seiten gegen 100 sachliche, sinnentstellende Fehler und Widersprüche, namentlich in Zahlen fand; wir müssen Mareius gegenüber, der diese Fehler selbst zugibt, daran festhalten, daß ein statistischer Autor, der mit so vielen falschen Zahlen operiert (während doch die Zahl das Rückgrat seiner Beweise bilden soll), so wenig Beweiskraft hat, wie ein Bakteriologe, der seine neuesten Forschungen an verunreinigten Kulturen demonstrieren wollte.

Von mehreren Seiten wurde betont, daß Frauen öfter als Männer tuberkulöse Aszendenz haben.

Nach Reiches Erfahrungen an 1439 Phthisikern waren

von den Männern elterlich belastet 29,7 Proz.
von den Frauen „ „ 44,4 Proz.

Durch eine verschiedene Disposition unerklärlich erscheint dies vom Standpunkt der Infektionslehre sehr natürlich, da Frauen, im Hause gehalten, weit mehr durch Familienangehörige, Männer aber mehr durch Berufsgenossen bedroht sind.

Eine natürliche, spezifische, hereditäre Disposition wäre in dem Sinne denkbar, daß von einer hochgradig tuberkulösen Mutter bei dem regen Austausch der mütterlichen und kindlichen Blutbestandteile, auch die Tuberkeltoxine zum Teil auf die Frucht übergehen und dieselbe schädigen; der frühe Tod solcher Früchte beweist uns das. Vielleicht könnte man annehmen, daß diese Toxine dem kindlichen Körper eine gewisse Ueberempfindlichkeit gegen das Tuberkelgift verleihen, etwa wie infizierte Meerschweinchen durch ein geringes Plus von Tuberkeltoxinen, das gesunde noch gut vertragen, rasch getötet werden.

Nach einer anderen Anschauung hingegen muß man annehmen, daß der Fötus, der durch Diffusion die Bacillengifte aus dem mütterlichen Blute aufnimmt, eine Toxinimmunität gegen Tuberkulose intrauterin erwirbt.

Die Disposition im angegebenen Sinne müßte jedenfalls auch den Verlauf ungünstig beeinflussen. Aber die Erfahrungen fast aller Phthisiologen, von Brehmer an, ergeben übereinstimmend, daß die Zahl der Heilerfolge bei den hereditär Belasteten nicht geringer ist, als bei den nicht Belasteten.

Im Gegensatz zur spezifischen Disposition ist es denkbar, daß die Herkunft von kranken, z. B. luetischen oder carcinomatösen Eltern, eine Schwächung der Frucht und damit eine allgemeine Unterwertigkeit der Nachkommenschaft bedingt. So stiefmütterlich von der Natur bedachte Personen werden dann auch leichter einer Infektion erliegen. Aber auch hier fehlen Anhaltspunkte, daß dies bei Tuberkulose eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Hiergegen weisen Durand & Gentes die bekannte Tatsache statistisch nach, daß die Tuberkulose keineswegs immer physisch minderwertige Personen betrifft.

Eine etwas größere Bedeutung gebührt der dritten Art hereditärer Disposition, die wir als erbliche mechanische Disposition bezeichnen wollen. Sie erleichtert nur das Eindringen und Haftenbleiben der Bacillen und kann zustande kommen durch Familiengleichheit der Bildung gewisser Organe.

So ist es möglich, daß Anomalien der Nase oder adenoide Vegetationen, welche die Nasenatmung erschweren, daß etwa die recht- oder spitzwinklige Abknickung gewisser Bronchien, daß endlich die Verkürzung des Rippenknorpels im Sinne Freund-Harts, Anomalien des Sternalwinkels (Rothschild) sich vererben. Mehr als eine Möglichkeit läßt sich jedoch auch hier nicht aufstellen. Wie ferner bekanntlich verschiedenartigste Bewegungen der Eltern oft unheimlich ähnlich sich bei Kindern wiederfinden, wie es einen Familengang, Familienlachen usw. gibt, so gibt es auch einen vererbten Atemtypus, der als günstig für das Hineingelangen von Bacillen in die tieferen Luftwege, beziehungsweise ungünstig für ihre Eliminierung gedacht werden kann.

Der Gipfel der Disposition für Phthise soll sich in dem „Habitus phthisicus“ ausdrücken, der sich durch schmalen, nach unten verjüngten Thorax, flügelförmiges Abstehen der Schulterblätter, blasse, zarte Haut kenntlich macht.

Nach Stiller soll die von ihm beschriebene, paralytische und asthenische Thoraxform damit identisch und der angeborene Ausdruck einer allgemeinen Disposition zur Phthise sein, während nach Hart & Harras der Habitus phthisicus sich von dem Stillerschen Habitus unterscheidet, nicht angeboren und in der Hauptsache nur die mechanische Folge der verkürzten Rippe ist, die ihrerseits durch mangelhafte Spitzenatmung zur Tuberkulose disponiert. Wir halten die Hartsche Auffassung für richtiger, wenn auch in ihren weitgehenden Konsequenzen nicht genügend erwiesen, erinnern aber auch an die Arbeit von Dünges, wonach die Vererblichkeit des paralytischen Thorax in recht zweifelhaftem Lichte erscheint.

In der großen Mehrzahl der Fälle ist der Habitus phthisicus nicht Ursache, sondern Folge der Erkrankung; auch kann er eine allgemeine disponierende Bedeutung nicht haben, da er nur bei einem verhältnismäßig geringen Prozentsatz der Phthisiker (Laënnec, Hérard, Cornil & Hanot, Reiche u. a.) und andererseits nicht nur bei diesen anzutreffen ist.

Immerhin kommt er bei Belasteten etwas öfter vor, als bei Unbelasteten (nach Reiche in 23,1 bzw. in 17,4 Proz. der untersuchten Phthisiker).

Einen Beweis für Vererbung einer örtlichen Disposition sieht Turban darin, daß er bei Familienmitgliedern fast stets die gleiche Seite der Lunge befallen fand. Wo Ausnahmen vorkamen, bestand meist schon äußerlich nur geringe Familienähnlichkeit.

Hin und wieder mögen solche lokale, vielfach erbliche Zustände für die leichtere Infektion von Einfluß sein, ob sie aber in einer nennenswerten Zahl den Ausschlag geben, läßt sich vorerst nicht überschauen.

Jedenfalls hat die hereditäre Disposition als Axiom ihre Rolle ausgespielt, Comby, Piettre, Parienté, Crouzon & Villaret, v. Behring, Latham u. v. a. lehnen sie mehr oder minder vollständig ab.

Erworbene Disposition.

Aehnliche Zustände, wie wir sie bei der Erblichkeit als möglich voraussetzen, lassen sich auch als nach der Geburt erworben denken.

Die frühere Ansicht von der Disposition eines gewissen Alters, des Blütealters, ist bekanntlich durch meine Untersuchungen definitiv widerlegt und hat sich herausgestellt, daß die Tuberkulose bis zum Greisenalter an Frequenz zunimmt und die Zahl der Erkrankungen merkwürdig genau der Infektionsgefahr entspricht, der jede Altersklasse ausgesetzt wird.

Gewisse Berufe zeigen auffallend viel Tuberkulose, namentlich solche, die mit starker Staubinhalation und mit Entwickelung harten, spitzen Staubes verbunden sind und zu gebückter Haltung zwingen. Die einzelnen Staubpartikel wirken hier oft wie Inseln, auf denen die Tuberkelbacillen sich entwickeln können. Neuerdings ist die hohe Tuberkulosefrequenz wieder für die Textilarbeiter von Taussig, für die

Glasschleifer von E. J. Neisser u. a. nachgewiesen. Siehe Lubenau und Sammelreferat von Spackeler.

Schlechte soziale Lage kann durch allgemeine Herabsetzung der vitalen Energie möglicherweise eine Disposition bedingen. Als vermittelnde Momente kommen Unterernährung, Mangel an Licht und Luft usw. in Frage. Es ist aber zu bedenken, daß Armut vor allem Gelegenheit zur Infektion schafft (durch enges Zusammenwohnen, unhygienische Wohnungsverhältnisse). Der Einfluß der sozialen Lage ist auch durch neuere Arbeiten von Fischer, Marcuse, Romberg & Haedicke, Wernicke u. a. bestätigt. Diesen überwiegenden Einflüssen gegenüber kommt der Verschlechterung der Konstitution wohl nur eine sekundäre Bedeutung zu. Virchow fand bei den oberschlesischen Webern gelegentlich seiner Hungertyphusforschungen auffallend wenig Tuberkulose.

Dagegen ist bei bestehender Tuberkulose der Einfluß der hygienischen Verhältnisse — Ernährung, Wohnung, Luft usw. — auf den Verlauf außerordentlich groß und bestimmend über Tod und Leben; demgemäß ist es wohl denkbar, daß ein abgekapselter Herd durch Unterernährung ausgelaugt und die Bacillen mobilisiert werden.

Das gleiche gilt von körperlichen Anstrengungen und Gemütsbewegungen. Sie haben hauptsächlich Einfluß auf den Verlauf, weniger auf die Entstehung der Phthise. — Früher schrieb man den Strapazen die Schuld an der vermeintlich großen Tuberkulosefrequenz in der Armee zu. Genaue Statistiken haben ergeben, daß dieselbe wesentlich von der Güte des Ersatzes abhängt — also davon, wie oft Tuberkulose geringen Grades in die Armee hineingeschleppt wird, zum geringsten Teile aber von der Infektion während der Dienstzeit selbst.

Durch sorgfältige Auswahl bei der Aushebung und hygienische Maßnahmen, die gegen die Infektion gerichtet sind, ist es daher besonders in Deutschland gelungen, trotz erhöhter Anforderungen die Tuberkulose der Armee auf ein Minimum herabzudrücken.

Dem Alkoholismus wird eine große, disponierende Kraft zugesprochen. de Lavarenne hat für Frankreich berechnet, daß in den Departements der Alkoholverbrauch pro Kopf und die Tuberkulosefrequenz durchaus parallel liefen. Das dürfte im wesentlichen daher kommen, daß Alkohol und Tuberkulose beide aus der gleichen Wurzel wachsen: der Armut. Eine spezifische Beziehung des Alkohols zur Tuberkulose hält auch Schlüter für unerwiesen, ebenso Taussig & Rosenfeld. Siehe auch Beitzke (S. 215).

Die Lehre vom immunen und disponierenden Klima ist vergessen: jedes Klima kann beides sein; Menschenanhäufung und soziales Elend „disponieren“ in jedem Klima, reine Luft, Verkehrsabgeschiedenheit, hygienisches Milieu „schützen“ in gewissem Grade in jedem, und werden bei bestehender Krankheit eine entsprechend günstige Wirkung üben.

Auch die neuerlichen Bestrebungen, dem feuchten Klima wieder eine begünstigende Rolle zuzuschreiben (Müller, Grassel, Gardon & Harpes) sind von anderer Seite nicht bestätigt (Taussig). Für die geringere Tuberkulosehäufigkeit in der Höhe (Hoffmann, Maurel

& Arnaud, Rosenfeld) wird von Mayet die geringere Bevölkerungsdichtigkeit mit Recht als das ausschlaggebende Moment erklärt.

Krankheiten können auf den Organismus disponierend wirken: durch Schaffung von Eintrittspforten für die Bacillen (Geschwüre, Katarrhe) — durch Schwächung der Konstitution — endlich nur scheinbar durch Aufrütteln alter Herde.

Voran steht der Diabetes. Er begünstigt unserer Erfahrung nach nicht sowohl das Entstehen der Tuberkulose, sondern er bedingt durch Entziehung der Kohlehydrate vor allem den äußerst ungünstigen Verlauf. Viele Tuberkelherde, die sonst unbemerkt verheilt wären, führen unter seinem Einflusse zum Tode. Man hat hier vielleicht mit Recht das Gewebe als besseren Nährboden angesprochen.

Wunden der Haut und der Schleimhäute, syphilitische, carcinomatöse und typhöse Geschwüre bieten den Bacillen einen Invasionspunkt. Nicht selten ist das Auftreten von Tuberkulose nach Hautverletzungen; vielleicht geben Rhagaden und Epithellücken des Kehlkopfs die Pforte für die Kehlkopftuberkulose ab. Bisweilen sieht man auch die Kombination von luetischen und tuberkulösen Geschwüren, wobei indes oft zweifelhaft bleibt, welches das Primäre war.

Auch Schleimhautkatarrhe können den Bacillen einen Angriffspunkt bieten. Speziell Katarrh der Nase, der zur Mundatmung zwingt, kann wesentlich die Infektion begünstigen; denn die Wichtigkeit der Nasenatmung als Schutz gegen tieferes Eindringen der Bacillen ist experimentell erwiesen (Cornet). Andere Momente, welche die Nasenatmung verlegen, werden natürlich in gleicher Weise wirken (adenoide Vegetationen, Polypen, Septumverbildungen). Der Katarrh des retronasalen Pharynxteils erleichtert das längere Liegenbleiben der Bacillen (Freudenthal, s. auch Lombard, Moeller & Rappaport).

Besonders berüchtigt sind Masern, Scharlach, Keuchhusten, Pneumonokoniosen, in deren Gefolge sich oft die Phthise einstellt. Es ist wahrscheinlich, daß sie den gleichen disponierenden Einfluß, wie alle Katarrhe der oberen Luftwege, ausüben, daneben wird aber ihre hyperämisierende, entzündliche Wirkung auf die Lymphdrüsen sehr geeignet sein, alte Herde zum Erwachen zu bringen (s. auch Copeland). Brannon bestreitet einen disponierenden Einfluß von Masern und Keuchhusten.

Dasselbe mag für die Influenza gelten, deren Einfluß auf die Phthise gewaltig überschätzt worden ist (Ruhemann, Petit); man ging soweit, den Tuberkelbacillus für einen inerten Saprophyten zu halten, der erst durch Symbiose mit dem Influenzabacillus seine deletäre Wirkung gewinnt. Nach Sperling erhöhen die Influenzaepidemien die Mortalität an Phthise nicht, sondern beschleunigen nur deren Verlauf.

Schwangerschaft ist kein disponierendes Moment, verschlechtert aber die Prognose der Phthise. Besonders neigen Gravide zur akuten Generalisation.

Das Trauma schafft einen locus minoris resistentiae, der die Ansiedlung der Bacillen erleichtert, wie die oben besprochenen Versuche über Knochentuberkulose lehren; die Anwesenheit der

Bacillen im Blute ist jedoch Voraussetzung. Die Arbeiten von Friedrich, Honsell & Sprengel drängen das Trauma als disponierendes Moment wieder mehr in den Hintergrund.

Weiter hat man noch einen disponierenden Einfluß der Anämie und Chlorose, der Enge der Aorta und der Kleinheit des Herzens (Brehmer, Beneke) zugeschrieben. Manche dieser Zustände sind wohl sicher öfter Folgen der Tuberkulose.

VII. Infektionsgefahr und Statistik.

Das ausschlaggebendste Moment für die tuberkulöse Erkrankung bildet die Infektion, denn ohne Bacillus keine Tuberkulose. Mag man die Disposition für noch so wichtig halten, durch eine reichliche und hochvirulente Infektion kann auch der wenigst Disponierte infiziert werden.

Aus den früheren Kapiteln kennen wir die Art und Weise, wie am häufigsten die Infektion stattfindet.

Die Erkrankung infolge Genusses von infektiöser Nahrung ist selten, man infiziert sich fast ausschließlich durch Inhalation, und zwar hauptsächlich von Staub, wozu nur hin und wieder die Einatmung direkt mit dem Husten verspritzter Tröpfchen tritt.

Das Zustandekommen der Infektion wird eingeschränkt und hängt ab erstens von der infizierenden Person, zweitens von der Umgebung. Die Zahl der Phthisiker wird gewöhnlich weit überschätzt. Eine annähernd richtige Vorstellung von derselben erhält man, wenn man die Zahl der in einem Jahre an Tuberkulose Verstorbenen (auf 10000 Lebende berechnet) mit der durchschnittlichen Zahl der Krankheitsjahre multipliziert. Diese beträgt durchschnittlich etwa 3 Jahre, bei Erwachsenen etwas mehr, bei Kindern erheblich weniger.

Der viele Jahre dauernde chronische Verlauf der einen wird ausgeglichen durch die ganz akuten Fälle. Wenn Dettweiler 7 Jahre als Durchschnitt annimmt, so beruht das nur auf Erfahrungen an der sozial am günstigsten gestellten Bevölkerungsklasse, die an sich numerisch schwach, zur Phthise noch besonders wenig beiträgt.

In Preußen starben 1910 von 10000 Lebenden 15,29 an Tuberkulose bzw. Lungenschwindsucht; mit 3 multipliziert ergibt sich 45,87; also nur etwa auf 200 Lebende kommt eine (genauer 1,15) Person, die an Lungenphthise leidet. Etwas größer wird die Zahl, wenn man nur die Erwachsenen in Betracht zieht, dann trifft ein Phthisiker auf etwa 150 Personen. Nun ist in den letzten Jahren durch die vermehrte Fürsorge für die Kranken deren Lebensdauer etwas verlängert, so daß wir im höchsten Falle jetzt auf 80 bis 100 Erwachsene 1 Phthisiker zählen können, man kann aber rechnen, wie man will, nie findet man — und das ist eine Tatsache von größter Wichtigkeit — so große Zahlen, daß man sagen könnte, „jeder Mensch lebe gewissermaßen in einem Kreise von Tuberkulösen". Dieser übertriebenen Vorstellung verleihen Nägelis Befunde, nach welchen der überwiegend größte Teil aller erwachsenen Leichen Spuren überstandener lokaler Tuberkulose aufweist, nur scheinbar eine Stütze: Denn in solchen Fällen war die Tuberkulose nur kurze Zeit oder nie manifest, nie ansteckend.

Hierzu kommt, daß lange nicht alle Phthisiker infektiös sind. In den Anfangsstadien wird überhaupt kein oder nur ein bacillenarmes Sputum ausgehustet; manche verschlucken ihr Sputum, und ein sehr großer, stets wachsender Teil der Phthisiker entleert es vorschriftsmäßig in unschädlicher Weise.

Die Infektion beschränkt sich nahezu auf die geschlossenen Räume. Die Beschaffenheit der Wohnung ist dabei von größtem Einfluß. In hohen, hellen, gut gelüfteten und reinlichen Räumen ist, selbst wenn ein Phthisiker dort lebt, die Gefahr der Konservierung lebender Bacillen und die der Staubentwickelung gering; dagegen ist die Tuberkulose heimisch in den engen, überwohnten, schlecht belichteten und gelüfteten Quartieren der Arbeiter und der Armen. In den verschiedenen Bezirken Hamburgs verhält sich (nach Gebhardt) die Tuberkulosefrequenz durchweg umgekehrt wie das mittlere Einkommen der Bewohner; sie beträgt in zwei ganz nahe gelegenen Distrikten 13,2 (durchschnittliches Einkommen über 2000 M.) und 34,3 (Einkommen unter 400 M.).

An diesem vorwiegenden Befallensein der Armen ist also nicht sowohl die Ernährung schuld, sondern einmal die schlechte Beschaffenheit der Wohnung, sodann das enge Zusammengedrängtsein vieler Menschen auf kleinen Raum; je mehr Menschen zusammenwohnen, um so größer ist der Kreis der Personen, den ein Phthisiker infizieren kann, um so größer natürlich auch für jeden einzelnen die Gefahr infiziert zu werden.

Viel hängt von der Art der Wohnungsreinigung ab. Der trockene Besen wirbelt den Staub auf, der nasse Scheuerlappen beseitigt Schmutz in unschädlicher Weise. Auch ob die Reinigung in Anwesenheit vieler Bewohner stattfindet, ist von großer Bedeutung; ich erinnere an die kurze Flugdauer bacillenbeladenen Staubes, ferner an die Untersuchungen von Neumann, Stern, Richard, die das baldige Absetzen der zahlreichen, während des Fegens in der Luft enthaltenen Keime zeigen.

Am meisten ist die Familie der Gefahr ausgesetzt, durch ein phthisisches Familienmitglied infiziert zu werden; man trifft daher so häufig bei Phthisikern die Angabe, „daß Tuberkulose in ihrer Familie sei“.

Wenn man dies Zusammentreffen auf Heredität zurückführen will: wie erklärt man dann das gleichzeitige Befallensein von Eheleuten?

Dasselbe ist relativ nicht seltener als das z. B. der Eltern; während 25—33 Proz. der Kranken auch Tuberkulose des Vaters oder der Mutter angeben, haben nach Brehmer & Haupt 12 Proz. (bei Wohlhabenden), nach Cornet (bei Krankenhausmaterial) 23 Proz. der verheirateten Phthisiker erkrankte Gatten, welche Zahl sich noch bedeutend erhöht, wenn man die Fälle abzieht, in denen der andere Teil vorzeitig starb oder in denen beide Teile getrennt lebten.

Nach Weinberg kommt die Lungenschwindsucht des überlebenden Gatten mehr als doppelt so häufig vor, als wenn keine gegenseitige Ansteckungsgelegenheit vorlag (s. auch Mongour & Thom.

Andere Hausgenossen sind von der Infektion natürlich nicht weniger bedroht, besonders das mit der Ordnung der Betten und der Reinigung der Zimmer beschäftigte Dienstpersonal.

Namentlich Krankenpfleger, die andauernd in der Nähe des Phthisikers sich befinden, werden besonders häufig von Tuberkulose befallen, wie nach meinen Feststellungen die hohe Mortalität in den Krankenpflegeorden beweist.

Aerzte dagegen, die den Kranken nur während kurzer Zeit und nicht gerade während der Zimmerreinigung besuchen, zeigen keine besonders hohe Tuberkulosefrequenz; immerhin ist die Tuberkulose auch unter ihnen kein seltener Gast.

In zweiter Reihe sind Schlafburschen und Chambregarnisten der Infektion durch die Wohnung ausgesetzt; nicht einmal ein Zusammenleben mit einem Kranken ist Voraussetzung; es genügt oft das Beziehen eines Zimmers, das kurz vorher von einem Phthisiker bewohnt war.

Die Infektion in der Werkstätte bedingt das vorwiegende Betroffensein des erwerbsfähigen Alters, sowie des männlichen Geschlechts. Die Ursache der Infektion ist auch hier hauptsächlich darin zu suchen, daß auf den Boden gespuckt und trocken aufgefegt wird; viel hängt natürlich wieder von Kubikraum, von Lüftung und Beleuchtung der Werkstätte ab, auch von der mehr oder minder großen Staubentwickelung, mit der das Gewerbe verbunden ist. Der Staub, besonders feinerer von Wolle und Pflanzen, dient als Träger der Bacillen, während der scharfe Mineralstaub (bei Schleifern, Steinmetzen) sich einbohrt und die Atemorgane zur Aufnahme der Bacillen disponiert. Ueberall, wo das Trockenschleifen durch Naßschleifen ersetzt wurde, ist daher die Tuberkulose zurückgegangen. Auch die gebückte Haltung, zu der gewisse Berufsarten zwingen, hindert die Exkursionsfähigkeit des Thorax, besonders die Exspiration, und mag so die Erkrankung erleichtern. Sitzen die Arbeiter einander sehr nahe, so können sie sich wohl auch einmal durch Hustentröpfchen infizieren. Für gewisse Berufsarten liegt endlich noch die Gefahr vor, daß ihr Arbeitsmaterial bei der vorhergehenden Fabrikation mit Sputum verunreinigt ist, so bei Schneidern.

Ein eigenartiger Fall wird von amerikanischer Seite mitgeteilt: 20 Schreiber, die mit alten Büchern beschäftigt waren, erkrankten an Tuberkulose: in den Blättern wurden Bacillen nachgewiesen (Mitulescu, Petersson).

Endlich sind diejenigen Berufe der Tuberkulose am meisten ausgesetzt, die im geschlossenen Raum, diejenigen am wenigsten, die im Freien ausgeübt werden, so Kutscher, Polizisten, Straßenkehrer.

Auf dem Lande ist die Tuberkulose zwar nicht so häufig wie in der Stadt, doch ist der Unterschied lange nicht so ausgeprägt, als man bei der dünneren Bevölkerung und der Beschäftigung im Freien erwarten sollte; die elenden Wohnungsverhältnisse auf dem Lande machen die übrigen Vorteile beinahe wett (Müller, Weill-Manton u. a.).

Es sind eben nie die Berufsgefahren allein, sondern die Gesamtheit der Lebensverhältnisse, welche die Tuberkulosefrequenz einer Bevölkerungsklasse bedingen.

In der Statistik der Altersfrequenz der Tuberkulose prägt sich mit erstaunlicher Deutlichkeit jeder Einfluß erhöhter oder verringerter Infektionsgefahr aus.

Beim Kinde ist die Tuberkulose bis zum 2. und 3. Jahre relativ häufig; es ist während des ganzen Tages im Hause und der Infektion durch kranke Hausgenossen exponiert. Vom 3. Jahre an, also im gleichen Moment, wo das Kind einen erheblichen Teil des Tages im Freien zubringt, sinkt die Mortalität auf ein Minimum, das auch durch die Schule — nur Gemeinschaft mit Altersgenossen — nicht geändert wird. Sie steigt dagegen rapid vom 15. Jahre an infolge der Gefahren des Berufs und steigt andauernd bis etwa zum 70. Jahre, um von jetzt an — bei den ans Zimmer gefesselten Greisen — auf die gleiche Höhe, wie in den ersten Kinderjahren herabzusinken.

Kirchners u. a. Betonung der hohen Tuberkulosefrequenz in der Kindheit und im schulpflichtigen Alter beruht auf irrigen Berechnungen, deren Fehlerhaftigkeit ich wiederholt nachgewiesen habe. (S. auch Beitzke, S. 188.)

Das weibliche Geschlecht, das mehr der Infektionsgefahr des Hauses, weniger der des Berufes ausgesetzt ist als das männliche, wird dementsprechend vom 3. bis 15. Jahre häufiger, vom 25. an seltener als das männliche befallen; daß in dem Zeitraum vom 15. bis 25. Jahre ebenfalls das männliche Geschlecht günstiger gestellt ist, ist den Militärjahren mit ihrer sehr geringen Ansteckungsgefahr zu verdanken.

Hierbei ist zu beachten, daß die Mortalitätsziffern (wenigstens bei Erwachsenen) der Infektion der 3—5 Jahre jüngeren Altersklasse entsprechen.

Die geographische Verteilung der Tuberkulose zeigt uns, daß der Einfluß klimatischer Faktoren gering ist, höchstens scheint, nach Schweizer Ermittelungen, mit größerer Höhe über dem Meere die Mortalität sich etwas zu verringern. Die Tuberkulose ist eine Kulturkrankheit und ist in gänzlich unzivilisierten Ländern, sowie in kulturell hochstehenden bei nur dünner Bevölkerung (Schweden-Norwegen) selten; wir sehen jedoch auch, daß die Kultur die Wunden, die sie schlug, auch zu heilen vermag, da nur auf sie eine rationelle Prophylaxis sich stützen kann; so hat eines der dichtbevölkertsten Länder, England, die geringste, Rußland trotz vorwiegender Agrikultur ungefähr die höchste Tuberkulosemortalität in Europa.

Der Vergleich der Tuberkulosemortalität der letzten 23 Jahre zeigt in der Tat eine wesentliche Abnahme vom Jahre 1889 an, nachdem vorher das Niveau gleich geblieben war, und zwar in denjenigen Staaten, in denen eine rationelle Prophylaxis staatlicherseits angebahnt wurde; innerhalb des Deutschen Reiches ist diese Abnahme namentlich zu konstatieren in Preußen, Hamburg, Elsaß-Lothringen. Die Hebung des allgemeinen Wohlstandes und die Sozialgesetzgebung kann nur zu einem Teil zur Erklärung herangezogen werden, da in den übrigen deutschen Staaten, die doch ebenfalls an dem sozialen Aufschwung teilhatten, das Sinken der Tuberkulosefrequenz in geringerem Maßstabe erfolgte und später einsetzte; in Preußen beträgt die Abnahme mehr als die Hälfte, von 31 auf 15,3 $^0/_{000}$, wodurch jährlich etwa 50000 Menschen erspart werden.

Zudem ist die Todesziffer gerade an denjenigen Stellen besonders stark gesunken, die der behördlichen Einwirkung am zugänglichsten sind: in Armen-, Strafanstalten und Krankenhäusern.

Dies ist eine „Probe auf das Exempel“, die uns die Richtigkeit unserer prophylaktischen Maßnahmen gegen die Tuberkulose bestätigt und uns Mut und Ausdauer stärkt, indem sie die Erreichbarkeit des großen Ziels beweist, dem wir zustreben: Es handelt sich um nichts Kleineres als die **Ausrottung der Tuberkulose.** Denn wenn die Krankheitsfrequenz jährlich auch nur um einen geringen Prozentsatz sinkt, so ist im nächsten Jahre eine entsprechend geringere Anzahl von Infektionsquellen vorhanden, und da die erste verringernde Ursache fortwirkt, muß sich eine geometrisch absteigende Reihe ergeben mit dem ersehnten Endpunkt Null. —

Literatur.

Bei der enormen Reichhaltigkeit der Tuberkulose-Literatur — von der I. zur II. Aufl. meiner „Tuberkulose“ sind ca. 13000 Arbeiten erschienen — ist es von vornherein ausgeschlossen, auch nur die wichtigsten Arbeiten im engen Rahmen dieses Handbuches einigermaßen vollständig aufzuführen. Ich verweise deshalb auf die ausführlichen Literaturangaben meiner beiden Bücher: G. Cornet, Die Tuberkulose, II. Aufl., Wien, Hölder, **1907** und Die Skrofulose, II. Aufl., Wien, Hölder, **1912**.

Abenhausen, Diss. Marburg, **1900**.
Aebi, Korrespbl. f. Schwz. Aerzte, **1898**, S. 33.
Albrecht, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1895**, S. 335.
[2]— Frf. Zeitschr. f. Path., Bd. 1, 214.
Alexander, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 467.
André, Compt. rend. med. d. Lyon, 6. XI. **1906**.
Annett, Lancet, **1900**, p. 159.
Arloing, Compt. rend. soc. Biol., 4. IV. **1903**.
— Acad. méd., Paris, 24. XII. **1901**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 213.
Arloing & Dumarest, Compt. rend. soc. Biol., **1899**, p. 837.
Armanni, X. int. med. Kongr. Berlin, V, Abt. 15, S. 52.
[1]Arnold, J., Untersuch. üb. Staubinhalat. u. Staubmetastase, Leipzig **1885**.
[2]— Virch. Arch., Bd. 82, 83, 87, 88, 93, 95, 98.
[1]d'Arrigo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 683, **1900**.
[2]— Centralbl. f. Bakt., **1900**.
Ascher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 329.
Auche & Chambrelent, Münch. med. Wochenschr., **1898**, S. 616; Arch. de méd. expér., **1899**, S. 521.
Auclair, l. c.
[1]Aufrecht, Naturf.-Vers., Hamburg **1901**, II, 2, S. 20.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1900**, S. 605.
Aujeszky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, H. 4 (Butter, Budapester).
Aviragnet, Thèse de Paris, **1892**.
Babes, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, **1889**; La Roumanie méd., **1893**, Nr. 7; 1. Congr. p. l'ét. de la tub., **1889**; Pariser Tub.-Kongr., **1905**, S. 413.
Bär, Kongr. z. Bek. d. Tub., Berlin **1899**.
Bäumler, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 1 und **1899**, S. 330.
Baginsky, Berl. klin. Wochenschr., **1880**, S. 209.
Bang, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., **1885**, S. 562; **1890**, Bd. 16, 409; **1891**, Bd. 17, S. 1.
Bartenstein, Inaug.-Diss. Breslau, Berlin **1900**.
Bartel, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, **1905**, **1906**.
Bartel & Neumann, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, S. 167; **1907**, S. 1321.
Bartel & Spieler, F., Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 38.
[1]Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 893; **1900**, S. 136. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, S. 350.
[2]— Centralbl. f. innere Med., **1884**; Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1729.
[3]— Centralbl. f. klin. Med., **1884**, Nr. 2. Verh. d. deutsch. path. Ges., Bd. 8, **1904**,
[4]— Naturf.-Vers., Hamburg **1901**, II, 2, S. 20 und Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 73, **1901**.

[5] Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr.. **1901**, Nr. 44—46; Zeitschr. f. klin. Med., **1885**, Bd. 9, S. 93 u. 245; **1886**, Bd. 10, S. 24.
[6] — Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 35; **1905**, S. 1329.
[7] — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, **1883**.
— Arb. a. d. path.-anat. Inst. Tübingen, Bd. 1; Ueber latente Tuberkulose. Volkmanns Samml. klin. Vortr.; Pathol. Mykologie, **1890**.
Beck, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, **1900**, S. 430.
Beevor, H. R., Brit. med. journ., **1900**, S. 416.
Behrens, Diss. Berlin, **1894**.
[1] v. Behring, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, S. 689.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 193; Tub., Bd. 4, 371; Tub., Bd. 6, 423.
[3] — Berl. klin. Wochenschr., **1904**, S. 90.
[1] Beitzke, Virch. Arch., Bd. 194, Beiheft 225.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
[3] — Virch. Arch., Bd. 184, S. 1; Bd. 187, S. 183.
— Berl. klin. Wochenschr., **1908**, S. 1235, **1907**, S. 761.
Benda, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, S. 1576.
Beneke, Die anatom. Grundlagen der Konstitutionsanomalien d. Menschen, **1877**.
Beninde, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 193, **1899**.
Bernard, Thèse Montpellier, **1908**.
Bidder, Berl. klin. Wochenschr., **1883**, Nr. 44, 45, 47; Arch. f. Kinderheilk., Bd. 6, **1885**.
Biedert & Siegel, Virch. Arch., **1884**, Bd. 98, 91; Centralbl. f. med. Wiss., Bd. 23, 73, **1885**.
[1] Biedert, Deutsche med. Wochenschr., **1883**, S. 724; Münch. med. Wochenschr., **1890**, S. 321.
[2] — 56. Vers. Deutsch. Naturf. u. Aerzte.
Birch-Hirschfeld, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64; Tub.-Kongr., Berlin **1899**.
[2] — Zieglers Beitr., Bd. 9, 384, **1901**.
Bisanti & Panisset, Compt. rend. soc. Biol., T. 58, 91, **1905**.
Bissel, Med. soc. of New York, **1899**; Med. news, Vol. 74, 156.
Bloch, Berl. klin. Wochenschr., **1900**, S. 85.
Bockendahl, Mitt. f. d. Ver. Schlesw.-Holst. Aerzte, **1879**, H. 6, S. 128 und H. 7, S. 107.
Boeg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, S. 161.
[1] Bollinger, 63. Naturf.-Vers., Bremen **1890**; Deutsche med. Wochenschr., **1891**, S. 404.
[2] — Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 1, 356, **1873**. Zur Aetiologie d. Tuberkulose, München **1883** (Rieger); Deutsche med. Wochenschr., **1891**, S. 404.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1894**, S. 85.
[4] — Münch. med. Wochenschr., **1888**, Nr. 30; Tub.-Kongr., Berlin 1899, S. 102.
Bolognesi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 562, **1896**.
[1] Bongert, Arch. f. Hyg., Bd. 69, 263.
[2] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1906** und **1907**.
[3] — Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1907**, S. 358.
[4] — 8. intern. tierärztl. Kongr., Budapest **1905**.
Bonhoff, Hyg. Rundschau, **1900**, S. 913.
Borrel, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 7, p. 602 und T. 8, p. 65; 11. internat. med. Kongr.
Boyce, publiziert bei Annett.
Boyce, Woodhead, Delépine & Hamilton, Brit. med. journ., Vol. 2, 162, **1897**.
Brehmer, Die Aetiologie der chron. Lungenschwindsucht vom Standpunkt der klin. Erfahrung. Berlin, Hirschwald, **1885**.
— Die Aetiologie der Tuberkulose. Berlin 1885, 1886, 1895.
Brémond, Thèse Montpellier, **1905**.
Brindel, Rev. hébd. de lar., Bordeaux **1896**, Juill. et Août.
Broden, Arch. de méd. expér., **1889**.
Brusaferro, Giorno di med. vet. prat., **1890**, p. 201.
Buchner, Wegele & Rapp, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 235, **1899**; Med. Verein, Gießen **1901**; Deutsche med. Wochenschr., S. 257, Ver.-Beil.
Buchner, VII. Kongreß f. innere Med.
Buege, Diss. Halle, **1897**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 70.

Bugajewski-Goldstein, Diss. Zürich, **1903**.
Bugge, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 453, **1895**.
Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Cadéac & Malet, Rev. de méd., **1887**, Nr. 7; Rev. d'hyg., **1905**, p. 961; Lyon méd., T. 105, p. 1903, **1905**.
Calabrese, Giorn. int. delle scienze med., Vol. 15, **1893**.
Calmette, Tuberculosis, T. 5, 491; Rev. d'hyg., **1906**, p. 641.
Calmette, Guerin & Breton, Ann. Past., **1907**, p. 401.
Carl, W., Zieglers Beitr., Bd. 41, 611.
Carr, Lancet, **1894**, Vol. 1, p. 1177; Arch. f. Kinderheilk., Bd. 18, **1895**.
Carrière, Arch. de méd. expér., T. 12, 782, **1900**.
Catoir, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1498.
Cavagnis, Atti del R. inst. Veneto, **1885/86**, Nr. 4.
Celli & Guarnieri, Arch. per scienz. med., Vol. 7, 233, **1883** e Nr. 16; Atti R. accad. med., Roma **1886**, A. XII, Vol. 2.
Charrin, Lyon méd., **1873**, p. 295.
Chauveau, Gaz. hebdom., **1872**, p. 215.
— The Cheshire county council. Journ. of compar. pathol., **1899**, p. 344.
Cohn, Zeitschr. f. Tub., Bd. 1; Journ., Bd. 143, S. 107.
Cohnheim & Salomonsen, Sitz.-Ber. d. Schles. Ges. f. Vat. Kultur, Juli **1877**.
Colin, Ann. d'hyg. publ., **1899**, Nr. 4.
Comby, Press. med., **1907**, Nr. 94; Washington, Tub.-Kongr., **1908**.
Conn, Med. news, Vol. 76, 395, **1900**.
Courmont & Lesieur, Med. Klin., **1907**, S. 1429.
[1] Cornet, Die Tuberkulose. Wien **1899** (Hölder), S. 214 ff. u. II. Aufl., **1907**.
[2] — l. c., S. 271.
[3] — Berl. med. Gesellsch., **1899**, März.
[4] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, **1888**.
[5] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 65, **1889**.
[6] — Wien. med. Wochenschr., **1892**, Nr. 19 u. 20. Berl. klin. Wochenschr., **1898**.
[7] — 7. Kongr. f. innere Med., S. 299; Centralbl. f. Chir., **1889**, Nr. 29, Beil.
[8] — Die Skrofulose. Wien, Hölder, **1900** u. II. Aufl., **1912**.
Crookshank, Deutsche Med.-Ztg., **1889**, S. 59.
Crouzon & Villaret, Rev. de la tub., **1904**, p. 381.
Curschmann, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 809.
Czokor, Fortschr. d. Med., **1885**, S. 201; Sem. méd., **1891**, p. 35.
Dammann & Rabinowitsch, L., Zeitschr. f. Tub., Bd. 12, 441.
Davies, Lancet, **1903**, Vol. III, 78.
Dawson, Baumgartens Jahresber., **1899**, S. 439.
[1] Delépine, Brit. med. journ., Vol. 2, 918, **1898**.
[2] — Lancet, **1898**, Vol. 2, 733; Brit. med. journ., Vol. 2, 918, **1898**.
[1] Demme, 24. u. 27. Jahrb. d. Jennerschen Kinderspitals. Bern **1886**, 1889.
[2] — 20. Jahresber. d. Jennerschen Kinderspitals in Bern, **1882**, S. 48; 24. Jahresber., **1886**, S. 20; 27. Jahresber., 1889, S. 11; 17. Jahresber., 1879, S. 27.
Dieulafoy, Mercredi méd., 8. Mai **1895**; Centralbl. f. med. Wiss., Bd. 33, 813.
Dinwiddie, Journ. of compar. med. a. vet., **1900**, Nr. 12 u. **1901**, Nr. 1.
Disselhorst, Ver. d. Aerzte, Halle **1902**; Münch. med. Wochenschr., 26 u. 27.
[1] Dmochowski, Zieglers Beiträge, Bd. 10, 481, **1891**.
[2] — Zieglers Beiträge, Bd. 16, 109, **1894**.
[1] Dobroklonski, Rev. de la tub., **1895**, p. 195; Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 625.
[2] — Arch. de méd. expér., **1890**, p. 253.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 770.
[1] Douglas, Zeitschr. f. Mediz.-Beamt., **1899**, Nr. 22; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 197.
[2] — Tuberkulose, Bd. 6, 378.
v. Drasche, Wien. med. Wochenschr., **1902**.
Dyce Duckworth, Lancet, 9. Nov. **1901**.
Dudley, Med. news, Vol. 87, 1164, **1905**.
Dünges, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, S. 141.
Durand & Gentes, Paris, Tub.-Kongr., **1905**, S. 619.
Eastes, Brit. med. journ., **1899**, S. 1341.
Eber, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 378; Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1908**, S. 309; Brauers Beitr., Bd. 11, 37.
Ehret, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 52.
Eiselsberg, Wien. med. Wochenschr., **1887**, S. 1729.

EISENHART, Dissert. München, **1891**.
EKEHORN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, Nr. 8.
ELSENBERG, Berl. klin. Wochenschr., **1886**, S. 581.
ENGELMANN, Diss. Berlin, **1898**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 499.
ENDERLEN, 63. Naturf.-Ver., Bremen **1890**.
[1]EPSTEIN, Vg. f. d. prakt. Heilk., Bd. 142, S. 103.
[2]— Viertelj. f. prakt. Heilk., Bd. 2, **1879**; Arch. f. Kinderheilk., Bd. 2, 345, **1881**.
[1]ERNST, Amer. Journ. of med. Sc., Vol. 5, 98, Nov. **1889**; Deutsche med. Wochenschrift, **1890**, S. 118.
[2]— Boston med. and surg.
ESCOMEL, Rev. de méd., **1903**, Nr. 9.
ESSER, Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 356.
EULER, Deutsche Monatsh. f. Zahnheilk., **1906**, S. 177.
EVANS, Virch. Arch., Bd. 105, H. 1, **1889**.
MC FADYEAN, Journ. of comp. Pathol., Vol. 4, 383, **1891**.
FIBIGER & JENSEN, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, **1907**, **1908**.
FICKER, Arch. f. Hyg., Bd. 53, S. 50; Bd. 54, S. 354.
FINDEL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, 104.
FISCHER, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 20; Brauers Beitr., Bd. 3, S. 19.
[1]FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 179; Bd. 30, 107; Bd. 38, 1. Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 474.
[2]— Berl. **1908**, Ges. Abhdl.
[3]— Tuberculosis, T. 6, 465; T. 5, 519; Beitr. z. Klin. d. Tub., Bd. 3, 101. und 14. Hyg. Kongr., **1907**, I. 221, S. 42.
FRÄNKEL, A., Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 22.
FRÄNKEL, B., Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 21.
FRÄNKEL, C., Tub.-Kongr., Berlin **1899**, S. 179; Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., **1899**, S. 396; Hyg. Rundschau, **1907**, S. 903.
FRÄNKEL, E., Deutsche med. Wochenschr., **1886**, S. 490; Virch. Arch., Bd. 121, 523, **1890**.
FRÄNKEL & TROJE, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 24, **1894**.
[1]FREUDENTHAL, Med. news, Bd. 77, 402, **1900**; Arch. f. Lar., Bd. 5, 124, **1896**.
[2]— Arch. f. Lar., Bd. 5, **1896**.
[1]FREUND, W. A., Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Rippenanomalien. Erlangen **1859**.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 1 u. 2; Berl. med. Ges., 27. Nov. **1901**.
FREYTAG, Allg. med. Ztrztg., **1902**, Nr. 24.
FRIBERGER, Zeitschr. f. Tuberkul., Bd. 16, 37.
[1]FRIEDMANN, F., Virch. Arch., Bd. 181, 150.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 47.
[3]— Diss. Freiburg, **1900**; Zieglers Beitr., Bd. 28, 66.
[4]— Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 129; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43, Heft 1.
[1]FRIEDRICH, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Ver.-Beil., S. 233.
[2]— Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 53, 512.
GAISER, Diss. Tübingen, **1893**.
GALBO, Rif. med., **1904**, p. 1013.
[1]GALTIER, Ann. inst. Pasteur, T. 2, 492; Sem. méd., **1888**, p. 297; Journ. de méd. vét., **1907**, p. 705.
[2]— Compt. rend. acad. sc., T. 104, 1333, **1887**; Deutsche Med.-Zeitg., 1888, S. 804 und 815.
[1]GÄRTNER, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, S. 497.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12 u. 13, **1893**.
GASPARINI, Giorn. della r. soc. d'igiene, **1890**; Deutsche med. Zeitg., **1890** S. 987.
GEBHARDT, Tub.-Kongr., S. 80.
GERBER, Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 16.
DE GIGNA, Gaz. d. Osp., **1901**, Nr. 149; ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 543.
GLAGE, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 642.
GLOCKNER, Hegars Beiträge z. Gebh., Bd. 5, H. 3, **1902**.

Coggi, Giorn. d. re. soc. Ital. d'igiene, T. 289, **1899**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27.
Goldschmidt, J., Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 9.
Gorton, Journ. of Amer. med. ass., Vol. 1, 1589, **1908**.
Gotschlich, Diss. Breslau, **1903**.
Gottstein, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, August und **1909**, Nr. 48.
Grancher, Sem. méd., **1888**, p. 297.
Grassel, Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, **1906**, S. 304.
Grawitz, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 711.
Graziani, Rev. d. hyg., **1906**, p. 714.
Grober, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 68; Klin. Jahrb., Bd. 14, 547.
Grosser, Diss. Tübingen, **1900**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 836.
Gröning, Centralztg. für Veter.- usw. Angel., **1897**, Nr. 14, 15; Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 352.
Hamburger, Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 5, 57, **1906**.
— Brauers Beitr., Bd. 5, 197; Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1893.
Hamm & Schrumpf, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, 305.
Hanau, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7, S. 1, **1887**.
Harrers, Diss. Kiel, **1898**.
Harper & Gordon, Brit. med. journ., **1906**, Vol. 2, 1165.
Harrison, Landw. Jahrb. d. Schweiz, **1900**, S. 317; Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 310 und Bd. 31, H. 6.
Hart, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 1774.
Hart & Harras, Thor. phthis. Stuttgart, Enke, **1908**.
Haupt, Deutsche Med.-Ztg., **1890**, S. 340; **1891**, S. 997; **1898**, S. 400.
[1] Hauser, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 59, S. 221.
[2] — Ebenda, Bd. 40,
Hegar, A., Münch. med. Wochenschr., **1899**, S. 1226.
Heim, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, 294, **1889**.
Heinemann, Diss. Würzburg, **1900**.
Heinze, Die Kehlkopfschwindsucht, Leipzig **1879**.
Heller, Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 609.
Hellström, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 542, **1900**.
Henke, Verh. d. deutsch. pathol. Ges., Bd. 10, 261, **1906**.
Henoch, Ueber Tuberkulose im Kindesalter. Leipzig, Vogel, **1896**.
Hérard, Cornil & Hanot, La phthisie pulmonaire. Paris **1888**.
Herbert, Baumgartens Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 3, H. 1; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 390.
Hermann, 6. Wien. Tub.-Konf. (Dewetz).
Hermsdorf, Diss. Münch., **1889**.
Herr & Beninde, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, S. 152, **1901**.
Herterich, Münch. Aerztl. Intell.-Bl., **1883**, Nr. 26.
Hess, Amer. journ. of med. sc., Vol. 1, 183, **1908**.
Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 502.
Hewelke, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 563.
Heymann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 490.
Heymann, B., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 139, **1899**; Bd. 38, 21, **1902**.
Hilgermann, Arch. f. Hyg., Bd. 54, 335.
Hill, Lancet **1903**, Vol. 2, 834; Proceed. of the 30. annual meeting of the Amer. publ. health assoc. Dez. **1902**.
Hirschberger, Arch. f. klin. Med., Bd. 44, **1889**.
Hirschlaff, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 48.
Hoffmann, Korr. d. ärztl. Ver. im Königr. Sachsen, **1888**, Nr. 12; Brauers Beitr., Bd. 1, 49.
Hofmokl, Deutsche Med.-Ztg., **1886**, Nr. 49.
Honsell, Beitr. f. klin. Chir., Bd. 28, **1900**.
Hormann & Morgenroth, Hyg. Rundschau, **1898**, S. 217 u. 1081.
Hoyberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 505, **1899**.
Hübener, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 348.
Hüls, Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 1003.
Huguenin, Korr. f. Schw. Aerzte, **1894**, Nr. 13 u. 14.
Huhs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, 171; Zeitschr. f. Tub., Bd. 9, 396; Tubercul., **1906**, S. 633.

HUTCHINSON, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.

[1]IPSEN, Pariser Tub.-Kongr., **1905**, S. 423; Berl. klin. Wochenschr., **1906**, S. 791.
[2]— Virch. Arch., Bd. 177, 590.

ISRAEL, J., Deutsche med. Wochenschr., **1886**, Nr. 6; Arch. f. Kinderheilk., Bd. 8, 133, **1887**.

IVENS, Lancet, **1905**, Vol. 2, 817.
JACOBI, Congr. p. l'étude tub., **1891**, p. 327.
JADASSOHN, Virch. Arch., Bd. 121, **1890**.
JÄCKH, Virch. Arch., Bd. 142, 101, **1895**.

[1]JAKOWSKI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, Nr. 23, **1893**.
[2]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 762 und Bd. 20, 189.

JEZIERSKI, 80. Naturf.-Vers., **1908**.
JANI, Virch. Arch., Bd. 103, 522, **1895**.
JOHNE, Fortschr. d. Med., **1885**, S. 198.

JOHNSON, Philad. med. Journ., Vol. 3, 231, **1899**; Brit. med. journ., **1903**, Vol. 1, 598.

[1]DE JONG, Internat. Hyg.-Kongr. Brüssel, **1903**; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, 146.

[2]— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, 146; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 46, S. 213.

JORDAN, 73. Naturf.-Vers. Hamburg, Abt. 2, **1901**.
JOSEFSON, Tuberculosis, T. 7, 36.
JOSEPHSOHN, Diss. Königsberg, **1895**.

JOSEPH & TRAUTMANN, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 200; ebenda, Ver.-Beil., **1902**, Nr. 10.

KANTHACK & SLADEN, Lancet, **1899**, Vol. 74.

KARLIŃSKI, Zeitschr. f. Tiermed., **1905**, S. 414.
v. KASTNER, 63. Naturf.-Vers., Bremen **1890**.
KAUBASOFF, Compt. rend. ac. sci., **1885**.
KELSCH, Ann. d'hyg. publ., **1899**, p. 214.
KEMPNER, Beitr. z. Aetiologie der Säuglingstub., Münch. med. Abhandl., H. 17.
KIRCHNER, Die Tuberkulose und die Schule. Berlin **1906**.
KIRCHNER, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, **1895**, Bd. 21, 193, **1896**.
KIRSTEIN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, **1901**.
KITASATO, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, **1892**.
KIZSTEIN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 186.

[1]KLEBS, Virch. Arch., Bd. 49, 292, **1870**.
[2]— Hamb. Nat.-Vers., Abt. 2, 25, **1901**.
[3]— Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 49 und **1901**, Nr. 4.

KLEIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 111; Journ. of hyg., Vol. 1, 78.
KLEINE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 495.
KLEMPERER, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, 241, **1905**.
KLEPP, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 6, 189, **1896**; Bd. 7, 67, **1897**.
KLIMENKO, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 67.
KLUGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 508.
KNOPF, Med. Record, **1901**, p. 334.

KNUTH, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 148, **1900**.

[1]KOCH, ROBERT, Tub.-Kongr. London; Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 549.
[2]— Mitteil. d. Kais. Ges.-Amts, Bd. 2.
[3]— Mitteil. d. Kais. Ges.-Amts, **1884**.

KOCKEL, Virch. Arch., Bd. 143, S. 574.
KOCKEL & LUNGWITZ, Zieglers Beitr., Bd. 16, 294.
KÖHLER, Tub.-Kongr. Berlin, S. 42.
KÖHLISCH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 508.
KOELZER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 217.
KÖNIGER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34.
KOLIZOW, Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 16, **1893**.
KORN, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 57, **1899**.
KOSSEL, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, S. 653; Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 33.
KOSTENITSCH & WOLKOW, Arch. de méd. expér., T. 4, 741, **1892**.
KOVACS, Zieglers Beitr., Bd. 40, 281
KRAEMER, 79. Naturf.-Vers.; Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 2008.

Kraske, Zieglers, Beitr., Bd. 10, 204, 1891.
[1] Krause. Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke. Leipzig, Vogel, 1891.
[2] — Münch. med. Wochenschr., 1902, S. 1003.
Krieg, Arch. f. Laryng., Bd. 8, H. 3.
Kristen. Tuberculosis. T. 2, 99.
Krückmann. Virch. Arch., Bd. 138, 534, 1894.
Krüger. Diss., Bonn 1889.
Kühnau. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1900, S. 349.
Küss, De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine. Paris 1898.
[2] — Franz. Kongr. f. innere Med., Paris 1907; Berl. klin. Wochenschr., 1907, S. 1469.
Küster, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, 90.
Kurkunoff. Centralbl. f. Laryng., 1887, S. 359; Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 45, S. 43, 1889.
Kuss, Bull. med., 1908, p. 709 u. 903.
Kuss & Lobenstein, Tuberculosis. Bd. 6, 375; Rev. d. Tub., 1907, p. 371.
Kustermann. Münch. med. Wochenschr., 1891, S. 773.
Kuthy. Klinisch-stat. Beitrag usw. Pester med.-chirurg. Presse. 1894, Nr. 51.
Lachmann, Diss. Leipzig, 1908.
Laënnec, Traité de l'auscultation médiate, Paris 1841.
Laffert. Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. Bern. H. 1.
Lancereaux. De l'Alcoolisme etc., Paris 1874.
Landouzy, Rev. de méd., 1899, p. 417.
Landouzy & Martin, Rev. de méd., 1883 u. 1891.
Lannelongue & Achard. Acad. scienc., Vol. 128, 1075, 1899.
[2] — — Compt. rend. acad. d. scienc., T. 128, 1075, 1899.
Lannelongue, Achard & Gaillard, Compt. rend. Acad. sci., T. 132, p. 114, 1901.
Laschtschenko. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 125.
Lassar. Ver. f. inn. Med., Berlin, 14. VII. 1902; Berl. klin. Wochenschr., 1903, S. 708.
Latham, Lancet, 1908, Vol. 2, 1512; Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 27.
de Lavarenne, Ann. d'hyg. publ., März 1901.
Lebert, Traité pratique des mat. scrof. et tub., 1849.
Lebküchner. Baumgartens Arbeiten a. d. path. Inst. Tübingen. Bd. 3, 1899; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 391.
[1] Lehmann. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 26—28; Centralbl. f. Gespfl., Bd. 19, 886.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1886, S. 144.
Leloir, Etudes expér. et cliniques sur la tub. par Verneuil, T. 3, 482, 1892.
Leray, Arch. de méd. exp., T. 7, 1895.
Lermoyez, Ann. mal. de l'oreille, 1894, Nr. 10.
Leudet, Bull. de l'acad. de méd., 1885.
Levy, Ges. Dtsch. Naturf. u. Aerzte, Leipzig 1899, S. 230.
Lewandowski, Berl. klin. Wochenschr., 1911, S. 1577.
[1] Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8, 375, 1884.
[2] — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8.
Lignières, Rec. de méd. vét., 1898, p. 71.
Lindenstein, Diss. Würzburg, 1904.
Lindmann, Deutsche med. Wochenschr., 1883, S. 442.
Löffler, Referat f. d. Tub.-Kongr., Berlin 1899, S. 202; Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1899, S. 427.
Löwenstein, Diss. Königsberg, 1889; Centralbl. f. Chir., 1892, Nr. 19.
Londe, Rev. de la tub., 1893, p. 125.
Loomis, Journ. of Amer. med. Ass., Jan. 1891; Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 756.
Lord, Boston med. and surg. Journ., 15. XII. 1904.
Lorenz, Die wissenschaftl. Genealog., Berlin 1898.
Louis, Recherches sur la phthisie.
Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1921.
Lubenau, S., Arch. f. Hyg., Bd. 63, 391.
Lungwitz, Centralbl. f. med. Wiss., Bd. 32, 414, 1894.

Luzzatto, Wien. klin. Rundschau, Nr. 460.
Macfadyean, Lancet, 1899, p. 849; Münch. med. Wochenschr., 1891, S. 690.
Marchiafava bei Maffucci, Arch. d. Lar., 1884, H. 4.
Maffucci, Sulla infezione degli embrioni de pollo, Pisa 1888; Rif. med., 1889, August; Policlinico 1894; Riv. int. d. med., Napoli 1887; Att. XIV. Congr. Ital. chir., Roma, 31. X. 1899; Centralbl. f. allg. Path., Bd. 5, S. 1, 1894.
Malécot, Congr. étude tub., 1893, p. 528.
Malvoz & Brouvier, Ann. l'inst. Pasteur, T. 3, 153, 1889.
Manfredi & Frisco, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 32, 295.
Marchal, Thèse de Lyon, 1905.
Marchand, Virch. Arch., Bd. 93, 518, 1883.
Marcuse, Brauers Beitr., Bd. 2, 265.
Marke, Wien. klin. Wochenschr., 1901, S. 242.
Marschner, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1907, S. 336.
Martius, Berl. klin. Wochenschr., 1901, S. 1125.
Martuscelli, Arch. Ital. di Otol., Vol. 7, H. 2, März 1898; Arch. Ital. di Laringol., Anno 20, H. 4, 1900.
Maurel & Arnaud, Paris. Tub.-Kongr., 1905, S. 527.
May, Arch. f. Hyg., 1883, S. 121.
Mayet, Vj. z. Stat. d. Deutsch. Reiches, Bd. 3, 162, 1903.
Mayer, O., Diss. Erlangen, 1900.
Mazyck P. Ravenel, Philad. med. Journ., 1900, 21. July; Med. news, Vol. 77, p. 815.
Merkel, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 8, 559.
Messner, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 135, 1900.
Metschnikoff, Virch. Arch., Bd. 113, S. 63; Ann. Inst. Pasteur, 1888, p. 604; Leç. sur la path. comp. de l'inflamm., Paris 1892; Berl. klin. Wochenschrift, 1884, Nr. 50 und 51.
Metzger & Müller, Paris. Tub.-Kongr., 1905.
Meyer, Arth., Virch. Arch., Bd. 165, 1901.
Meyer, J., Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 37; Deutsche med. Wochenschr., 1903, Ver.-Beilage, S. 361.
Michaelis, Ther. Monatsh., 1901, H. 4; (über Sana) Deutsche med. Wochenschrift, 1900, Nr. 30.
Michaelis & Meyer, Charité-Ann., Bd. 22, 150, 1897.
Michigan Board of health, med. news, 1899, p. 592.
Middeldorpff, Fortschr. d. Med., Bd. 4, 249, 1886.
Milchner, Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 1, 399, 1900.
Miller, Zieglers Beitr., Bd. 31, H. 2, 1902.
Miller & Woodruff, Washingt. Tub.-Kongr., 1908, Sek. IV.
Mitulescu, Tuberculosis, Bd. 4, 187; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 397.
Moeller, Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 28.
Moëller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32; Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 80.
Mohler, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1904, S. 407.
Mohler & Washburn, Bur. of anim. ind. Bull., Jun. 1907.
Mongour, Paris. Tub.-Kongr., 1905, S. 413.
Monsarrat, Int. Hyg.-Kongr., Brüssel 1903, S. 85.
Monsarrat, Internat. Hyg.-Kongr., Brüssel, 1903, S. 85.
Monssu, Arch. f. wiss. u. prakt. Heilk., 1906, S. 279.
Morgenroth, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 22.
Mosler, Ueber Entstehung und Verhütung der Tuberkulose als Volkskrankheit. Wiesbaden (Bergmann), 1899.
Mosny, Rev. de la tub., 1899, S. 311.
Most, Berl. klin. Wochenschr., 1908, S. 402.
Müller, Münch. med. Wochenschr., 1902, S. 764; Centralbl. f. Chir., 1886, Nr. 14; Vj. f. öff. Ges.-Pfleg., 1905, S. 346.
[1] Nägeli, Virch. Arch., Bd. 160.
[2] — Die niederen Pilze. München 1877, S. 53 und 108.
Nägeli & Buchner, Centralbl. med. Wiss., 1882, S. 513.
Nakarai, Zieglers Beitr., Bd. 24, 327, 1898.
Naumann, Zeitschr. f. Tub., Bd. 3, H. 2, 1902; Tub.-Kongr., Berlin 1899.
Nauss, Aerztl. Rundschau, 1901, Nr. 25, 27.

Neisser, E. J., Tuberculosis, Bd. 7, 385.
Neisser, M., Ueber Luftstaubinfektion; ein Beitrag zum Studium der Infektionswege. Habil.-Sch., Leipzig 1898; Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 704.
Nenninger, Zentralbl. f. Tuberk., Bd. 3, 453.
[1] Neumann, Wien. med. Presse, 1900, Nr. 13.
[2] — Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., N. S., 45, S. 2.
Nikolski, Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 7, 139, 1905.
Nizzoli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 736.
Noble, Jones, Med. Record, 25. VIII. 1900; Ref. in Med. news, Vol. 77, 333.
[1] Nocard, Rev. de la tub., 1895, p. 226; Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 625, 1896; Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 7; Arch. de méd. exp., T. 1, 1889.
[2] — Rec. de méd. vétér. (Annexe), 1900, p. 815.
Noetel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, S. 13.
Le Noir & Camus, Bull. inst. Pasteur, 1909, p. 1063; Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 464, 1908.
Nonewitsch, Pr. d. K. Wilnaër med. Ges., 1900, Nr. 9; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 955.
Nouri, Compt. rend. soc. biol., T. 59, 308, 1905.
Nuttall, Hyg. Rundschau, Bd. 9, Nr. 5—10.
Obermüller, Hyg. Rundschau, 1897, Nr. 14; 1899, Nr. 2; 1900, Nr. 17. Tgbl. Berl. Tub.-Kongr., 1899, Nr. 2, S. 7.
Oehlecker, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1907, H. 7.
Ollivier, Bull. acad. de méd., 1891, p. 288.
[1] Orth, Virch. Arch., Bd. 76, 217, 1879.
[2] — Nat.-Vers. Hamburg, Bd. 2, S. 10, 1901.
[4] — Virch. Arch., Bd. 76, 1879.
[3] — Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 265; 1907, S. 213.
[5] — Lehrb. d. path. Anat., 1887, S. 315.
Orth & Lydia Rabinowitsch, Virch. Arch., Bd. 194, Beiheft, S. 305.
Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien und Leipzig, Braumüller, 1893.
Ostermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 375.
[1] Ostertag, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 5, H. 1; 1899, H. 9 u. 10.
[2] — 13. Hyg.-Kongr. Brüssel, 1903; Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1908, S. 205.
[3] — Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1901.
[4] — Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., Bd. 5, H. 6, 1902.
Pansini, Virch. Arch., Bd. 122, 424, 1890; Centralbl. f. med. Wiss., Bd. 29, 1891.
Papillon, 13. Intern. Kongr., Paris 1900.
Parienté, Thèse Montpellier, 1903.
Partsch, Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1428.
Pasquale, Zieglers Beitr., Bd. 12, H. 3, 1893; Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, S. 114, 1894.
Paul, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 432.
Pawlowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, S. 213, 1890.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 24 (Milch u. Butter in Kiew).
Petersson, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63.
Petit, Rev. d. l. tub., 1897, p. 205.
[1] Petri, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1893.
[2] — Hyg. Rundschau, 1897, Aug.; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 14, 1, 1898.
Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 11.
Pfeiffer, L., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 189, 1887.
Pfeiffer, R., Kongr. zur Bekämpfung der Tuberkulose, Berlin 1899.
Pfeiffer & Friedberger, Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 1577.
Piettre, Thèse Paris, 1905.
Pilliet, Arch. de méd. expér., T. 6, 769, 1894.
Plate, Diss. Bern, 1905; Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1906.
Pluder & Fischer, Arch. f. Laryng., Bd. 4, 372, 1896.
Prausnitz, Arch. f. Hyg., Bd. 12, 292, 1891; Münch. med. Wochenschr., 1893, Nr. 1.
Preisich & Schütz, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 20.
Prettner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 791, 1900 und Bd. 31, H. 14—15, 1902.

PRICE, Washington, Tub.-Kongr., 1908.
PRIESTER, Diss. Kiel, 1895, zit. von HELLER, Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 609.
PRUDDEN, New York med. Journ., 1894.
PRYOR & BIGGS, H. R., New York med. news, Vol. 17, 817.
[1]RABINOWITSCH, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 1; Lancet, **1901**, Vol. 9, p. 28; Berl. klin. Wochenschr., **1906/07**; Deutsch. med. Wochenschr., **1906/09**; Zeitschr. f. Tub., Bd. 9, 305.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 90; Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 32.
RABINOWITSCH & KEMPNER, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, S. 342; Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 289, 1899; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, H. 1, 1899.
RANSOME, Lancet, Jan. 1898; Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, 7, **1900**.
RAVENEL, Veter. journ., **1899**, p. 417.
RAVENEL & REICHEL, Journ. of med. res., **1908**, p. 1.
RAW, Brit. med. journ., 1903, 1904, 1905, 1908; Tuberculosis, T. 3 et 6.
REICHE, Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, 302, **1900**.
REICHENBACH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 446.
REICHENBACH & BOCK, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 541.
REILLE, Ann. d'hyg. publ., 1899, p. 214.
REMBOLD, Korr. d. württb. ärztl. Landesver., Bd. 59, Nr. 27, **1889**.
DE RENZI, La tisichezza pulmonare, Napoli 1889.
[1]RIBBERT, Ueber die Ausbreitung der Tuberkulose im Körper. Marburg **1900**.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 12 und **1907**, S. 1732.
[3]— Zieglers Beitr., Bd. 6, **1889**.
RICHARD, Rev. d'hyg., T. 8, 305.
RICOCHON, Rev. d'hyg., T. 20, 128.
RIECK, Deutsche Med.-Ztg., **1901**, Nr. 101—103.
RIETSCHEL, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1543.
RIETSCHEL & GEIPEL, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1458.
RIFFEL, Die Erblichkeit der Schwindsucht, **1890**; Weitere pathogenetische Studien über Schwindsucht und Krebs. Frankfurt **1900**.
RILLIET & BARTHEZ, Traité des maladies des enfants, **1854**.
RINDFLEISCH, Verhdl. Dtsch. Nat. u. Aerzte, Bremen, Bd. 2, 191, **1891**.
ROBERTSON & MALCOLM, Brit. med. journ., Vol. 1, 48, **1908**.
RÖCKL, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1889.
ROGER & GARNIER, Compt. rend. soc. Biol., **1900**, p. 175 (TB in Frauenmilch).
ROHLFF, Diss. Kiel, 1885.
ROKITANSKI, Lehrb. der pathol. Anat., Bd. 1, **1858**.
ROKITANSKI, Lehrb. der pathol. Anat., Bd. 1, **1858**.
ROMBERG & HAEDICKE, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 76, 309.
ROOSEVELT, New York med. Journ., **1891**, Octob.
ROSENFELD, Zeitschr. f. Tub., Bd. 8, 407.
ROTH, Korr.-Bl. f. Schw. Aerzte, 1897, S. 545.
ROTHSCHILD, Der Sternalwinkel usw. Frankfurt (Alt) **1900**; Ref. b. OTT, Tuberkuloseliteratur, Deutsche Aerzte-Ztg., **1901**.
RÜHLE, II. Kongr. f. inn. Med., 1883.
RUHEMANN, Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., Bd. 1, 312.
SABOURAUD, Compt. rend. soc. Biol., **1891**, p. 674.
SANCHEZ TOLEDO, Arch. de méd. exp., T. 1, 503, **1889**.
SANTORI, Ann. d'ig. sperim., Vol. 10, 301, **1900**. (Milch in Rom.)
SATA, Zieglers Beitr., 1899, 3. Suppl.-H.; Zeitschr. f. Tub., Bd. 2, H. 1, **1901**.
SAUGMANN, Zeitschr. f. Tub., Bd. 6, 125, **1904** und Bd. 10, 225. Meddel fra Veylfjord Sanator IV, Kopenhagen **1904**.
SCHABAD, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 33, 476, **1897**.
SCHÄFFER, Deutsche med. Wochenschr., **1883**, S. 307.
v. SCHEIBNER, Deutsche med. Wochenschr., 1899, S. 343; Zieglers Beitr., Bd. 26, S. 511.
SCHERER, Wien. med. Presse, **1907**, Nr. 38.
SCHEURLEN, zit. nach PETRI.
SCHIECK, Zieglers Beitr., Bd. 20, **1896**.
SCHJERNING, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, S. 333.
SCHINDLER, Prag. med. Wochenschr., **1903**, S. 675.

Schlenker, Virch. Arch., Bd. 134, S. 145 und 161, 1893; Wien. med. Bl., 1893, S. 630.
Schlossmann, Tuberculosis, T. 6, 79; Arch. f. Kinderheilk., Bd. 43, 99.
Schlossmann & Engels, Deutsche med. Wochenschr., 1906, S. 1070.
Schlüter, Die Anlage zur Tuberkulose. Leipzig, Deuticke, 1905.
Schmaus & Albrecht, Virch. Arch., Suppl.-Bd. 144, 1896.
Schmorl, Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 1895; ebenda, 1902, Nr. 33 u. 34.
Schmorl & Geipel, Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 1676.
Schmorl & Kockel, Centralbl. f. Gesundheitspfl., Bd. 18, 658.
Schnirer, Wien. med. Presse, 1891, Nr. 1.
Schnitzlein, Ann. d. städt. Krankenh., München, Bd. 5.
Scholz, Diss. Kiel, 1903.
Schottelius, Zieglers Beitr., Bd. 33, S. 32.
Schriften d. Deutsch. milchwirt. Vereinig., Leipzig, Hensius, 1900, Nr. 2.
[1] Schröder, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1891, S. 79.
[2] — zitiert nach Annett.
Schröder & Mennes, Ueber die Mischinfektion bei der chron. Lungentuberkulose, Bonn (Cohen), 1898.
Schuchardt, zitiert nach Petri.
Schüller, Centralbl. f. Chir., 1878, S. 713; 1879, S. 305; Zeitschr. f. Chir., Bd. 14, 385, 1881.
Schütz, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 14.
Schultze, Zeitschr. f. Tub., Bd. 9, 425.
Schumburg, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 44. (TB. in Hackfleisch.)
Semlinger, Diss. München, 1900.
Siegen, Deutsche Med.-Ztg., 1893, S. 823.
Simmonds, Centralbl. f. path. Anat., 1898, S. 865.
Sirena & Pernice, Gaz. d. osp., 1887.
Sittmann, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 53, H. 3 u. 4.
Sitzenfrey, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1977.
van der Sluys, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, S. 8, 1899. (Fleisch von tuberkulösen Tieren.)
Smith, Journ. of exper. med., Vol. 3, Nr. 4 u. 5, 1898.
Smith & Schröder, zit. nach Annet.
Sormani, Rev. d'hyg., 1908, S. 229.
Spackeler, Diss. Berlin, 1903.
Spano, Rev. de la tub., 1893, Nr. 4.
[1] Spengler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 44, S. 481.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894; Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 21; Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 765, 1901.
Sperling, Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 340.
Spillmann & Haushalter, Compt. rend. ac. sc., T. 105, Nr. 7, 1887.
Stein, Diss. Berlin, 1884.
Steiner & Neureutter, Prag. Vierteljahrschr., Bd. 2, 34, 1865.
Stern, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7.
Stich, Arch. f. klin. Med., Bd. 42, 221, 1888.
Sticher, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 136, 1899.
Stiller, Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 97.
Stöckel, Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 177.
Strassmann, Virch. Arch., Bd. 96, 319, 1884.
Strassner, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 1774.
Straus, Ann. inst. Pasteur, 1888, p. 181.
[2] — La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
Stschastny, Virch. Arch., Bd. 115, p. 108; Ann. inst. Pasteur, 1888.
Stützer, Beitr. z. Augenheilk., 1901, H. 30; ref. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 42.
Stuurmann, Diss. Bern, 1903.
Svensson, La lutte c. la tub. Suéde 1905, p. 139.
Suchannek, Zieglers Beitr., Bd. 3, 31, 1888.
Takeya & Dold, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 6, 710.

Tappeiner, Virch. Arch., Bd. 74, 1878 und Bd. 82, 1880.
Taussig, Prag. med. Wochenschr., 1908, S. 28.
Teichert, Landw. Centralbl., 1901, S. 26.
Tendeloo, Münch. med. Wochenschr., 1905, S. 988; ebd., 1907, S. 105.
Thieme, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 10, 165, 1900.
Thiron, L'alcoolisme comme une des causes prédisposantes à la tub. Jassy 1899.
Thom, Zeitschr. f. Tub., Bd. 7, 1905.
Thon, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1901, Nr. 11, S. 107.
Tobler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 120, 1901.
Tonzig, Rev. d'hyg., 1905, p. 743.
Tschistowitsch, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 3, 1889; Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 21.
[1] Turban, Zeitschr. f. Tub., Bd. 1, S. 30 u. 123.
[2] — Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. Wiesbaden 1890.
[1] Uffenheimer, Tuberculosis, T. 6, 459; Berl. klin. Wochenschr., 1906, S. 421; Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 46.
[2] — Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 29.
[3] — Arch. f. Hyg., Bd. 55, S. 1.
de Vecchi, Centralbl. f. Pathol., 1909, S. 796.
von den Velden, Fortschr. d. Med., 1906, S. 381.
di Vestea, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 611.
Verneuil, Sem. méd., 1884, p. 520; Et. expér. et clin., 1888, T. 2.
Vesprémi, Centralbl. f. Path., 1904, S. 483.
Vignal, II. Congr. pour l'ét. de la tub., Paris 1891, p. 334.
Villaret, Deutsche med. Wochenschr., 1899, S. 411.
[1] Virchow, Tuberkul.-Kongr., Berlin 1899, S. 351.
[2] — Deutsche Med.-Ztg., 1886, S. 392.
[3] — Berl. med. Ges., März 1880; ebenda, 1901, 24. VII.; Berl. klin. Wochenschr., 1901; Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 706.
[1] Volland, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, H. 1 u. 2.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., 1899, S. 1031.
Vallée, Pariser Tub.-Kongr., Bd. 2, 187, 1905.
Vansteenberghe & Grysez, Ann. Past., T. 19, 787, 1905.
Wagner, Diss. Zürich, 1903.
Walther, Zieglers Beiträge, Bd. 16, 274, 1894.
Watanabe, Zieglers Beiträge, Bd. 31, H. 2, 1902.
Watt, Lancet, 1908, T. 1, p. 1357.
Weber, H., Münch. med. Wochenschr., 1890, S. 683.
Weber & Kossel, Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1603; Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, 3.
Wechsberg, Zieglers Beiträge, Bd. 29, H. 2, S. 203, 1901.
Wehde, Diss. München, 1884.
Weigert, Deutsche med. Wochenschr., 1885, S. 599.
Weill & Manton, Pariser Tub.-Kongr., Bd. 3, 1905.
Weinberg, Med. Klin., 1906, S. 909; Brauers Beitr., Bd. 5 u. 7.
v. Weismayr, Wien. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 46.
Welcker, Zieglers Beitr., Bd. 18, 1895.
Weleminsky, Berl. klin. Wochenschr., 1903, S. 843; 1905, S. 743; 1907, S. 269.
Wernicke, Festschr. f. Rob. Koch.
Wesener, Kritische und experim. Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose. Freiburg 1885.
Westenhoeffer, Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 1165.
Westermayer, Diss. Erlangen, 1893.
Weyl, l. c.
Wilhelmi, Schw. Arch. f. Tierheilk., 1903, H. 6.
Williams, Lancet, 1883, p. 135.
Wohlgemuth, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 11, 333, 1890.
[1] Wolff, M., Virch. Arch., Bd. 105, 192, 1886; Bd. 106; Virch. Festschr., Bd. 3.
[2] — Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 1506.
[3] — Berl. klin. Wochenschr., 1905, S. 175.
[4] — Ver. f. innere Med., Berlin, Juli 1902.
Wolters, Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 808.

Woodhead, zit. nach Delépine.
Wyss, Korr.-Blatt f. Schw. Aerzte, **1893**, S. 225.
Wyssokowicz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 1.
Yersin, Ann. inst. Pasteur, **1888**, p. 245.
Yong, Lancet, **1903**, Vol. 2, 333.
Young, Journ. of obstetrics and gyn., Vol. 11; Lancet, **1906**, Vol. 2, 997; Brit. med. journ., **1908**, Vol. 1, 545; Arch. f. Laryn. u. Rhin., Bd. 20, H. 1.
Zahn, Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 49.
v. Zander, Char.-Ann., Bd. 24, 391, **1899**.
Ziegler, Lehrb. d. pathol. Anatomie.
Ziesche, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, S. 50; Arch. f. Laryn. u. Rhin., Bd. 20. Heft 1.
Zilgien, Paris. Tub.-Kongr., Bd. 1, **1905**.

Druckfehlerberichtigung.

S. 391, Zeile 16 von unten lies „Phyma“ statt Plasma.

VIII.

Die Anwendung des Tuberkulins beim Menschen.

Von

E. Löwenstein.

Mit 1 Figur im Text.

In der Tuberkulose verdanken wir alles Robert Koch; seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus und des Tuberkulins ist eigentlich jeder Schritt nach vorwärts in der Tuberkuloseerkenntnis Verdienst dieses Mannes; er war seiner Zeit so weit voraus, daß jetzt erst ein so wichtiger Teil seiner Entdeckungen wie die Behandlung der Tuberkulose dem Verständnis unserer Aerzteschaft näher rückt. Trotz außerordentlich fleißiger Arbeit müssen wir gestehen — sind wir kaum um Haaresbreite weiter als uns Robert Koch gestellt hat.

Hier sei nur kurz erinnert, wie lange Zeit notwendig war, um die spezifische Therapie der Tuberkulose wieder in ihre Rechte einzusetzen. Auf die Mitteilung seiner Beobachtungen am 13. November 1890 und 15. Januar 1891 folgte eine maßlose Begeisterung, die ganz die Grenzen vergessen ließ, die die Natur unserer Therapie gesteckt hat. Ohne Auswahl wurden die schweren und schwersten Fälle behandelt und nach einer Behandlung von 1—2 Monaten mit den Injektionen ausgesetzt, in der Erwartung, daß die ausgedehnten anatomischen Zerstörungen des Gewebes wieder behoben sein müßten.

Es ist heute eine für die Tuberkulosewissenschaft unverständliche Tatsache, daß nach dem Vortrage Robert Kochs am 13. November 1890 das preußische Ministerium der geistlichen, Kultus- und Unterrichtsangelegenheiten den Kliniken ein Ultimatum stellte bis 31. Dezember 1890, bis zu welchem Datum ein ausführlicher Bericht über die erzielten Heilerfolge erstattet sein müßte; es stand also den Kliniken im günstigsten Falle eine achtwöchentliche Beobachtungsdauer zur Verfügung.

Die Erklärung für diese irrtümliche Auffassung ist darin zu suchen, daß zu jener Zeit die Pathologie und Therapie der Tuberkulose noch nicht genügend erforscht war und es auch noch nicht sein konnte. Erst 8 Jahre waren seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch Robert Koch verflossen, die Fragestellung eine an Möglichkeiten so reiche, daß sie in dieser Zeit nicht erschöpft werden konnte; die Zeit reichte gerade aus, um die pathologisch-anatomischen Vorstellungen in einen gewissen Zusammenhang mit den neugefundenen Tatsachen zu bringen.

Klinisch war man weder über die Zeit, die eine Lungenphthise zur Heilung braucht, unterrichtet, noch hatte man ein sicheres Wissen, bis zu welchem Grade die Zerstörungen vorgeschritten sein können, um noch eine Heilung zu gestatten.

Weiter hat Robert Koch hier der Welt ein neues Heilprinzip geschenkt, gleichzeitig aber die Aerzteschaft vor eines der schwierigsten Probleme gestellt. Man war damals selbst bei gesunden Tieren noch nicht so weit, eine aktive Immunisierung mit Sicherheit durchführen zu können; noch fehlten über den Verlauf derartiger Methoden sämtliche Grundlagen. Wie schwer lagen hier die Versuchsbedingungen für die Forscher, die am schwererkrankten Menschen die Versuchsbedingungen, den besten Behandlungsmodus ermitteln sollten!

Wieder mußte uns erst Robert Koch die theoretischen Grundlagen dafür geben. Es lagen noch keine Tatsachen vor, auf die Robert Koch hätte aufbauen können. Die Schutzimpfung gegen Pocken und Tollwut kann hier nicht als Beispiel herangezogen werden, denn bekanntermaßen ist hier die Schutzimpfung völlig wertlos, sobald die ersten Krankheitssymptome einmal ausgebrochen sind. Wir verdanken also Robert Koch auch die Entdeckung des Heilprinzipes: Das, was Ursache der Erkrankung ist, kann unter gewissen Voraussetzungen auch Ursache der Genesung sein.

Welche Tatsachen haben nun Robert Koch zu dieser Entdeckung geführt? Lassen wir Robert Koch selbst sprechen: „Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen, erst im Laufe von 10—14 Tegen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tod des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet.

Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulöses Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft worden sind. Bei einem solchen Tiere verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweitnächsten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunkle Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auch auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 1 cm aus.

In den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden.

Die verimpften Tuberkelbacillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens. Diese auffallende Wirkung kommt aber nicht etwa ausschließlich den lebenden Tuberkelbacillen zu, sondern findet sich ebenso bei abgetöteten, ganz gleich ob man sie durch Siedehitze oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht hat.

Nachdem diese eigentümlichen Tatsachen gefunden waren, habe ich sie nach allen Richtungen hin weiter verfolgt und es ergab sich dann weiter, daß abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbacillen, nach-

dem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen in großen Mengen unter die Haut gespritzt werden können, ohne daß etwas anderes als eine lokale Eiterung entsteht.

Tuberkulöse Meerschweinchen werden dagegen schon durch die Injektion von sehr geringen Mengen solcher abgetöteter Kulturen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis innerhalb von 6—48 Stunden.

Eine Dosis, welche also nicht mehr hinreicht, das Tier zu töten, kann eine ausgedehnte Nekrose der Haut im Bereiche der Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung dann noch weiter verdünnt, so daß sie kaum sichtbar getrübt ist, dann bleiben die Tiere am Leben und es tritt, wenn die Injektionen mit 1—2-tägigen Pausen fortgesetzt werden, bald eine merkliche Besserung im Zustande der Tiere ein. Die ulzerierende Impfwunde verkleinert sich und vernarbt schließlich, was ohne eine derartige Behandlung nie der Fall ist. Die geschwollenen Lymphdrüsen verkleinern sich, der Ernährungszustand wird besser und der Krankheitsprozeß kommt, wenn er nicht zu weit vorgeschritten ist und das Tier nicht vorher an Entkräftung zugrunde geht, zum Stillstand.

Damit war die Grundlage für ein Heilverfahren gegen Tuberkulose gegeben. Der praktischen Anwendung von solchen Aufschwemmungen abgetöteteter Tuberkelbacillen stellt sich aber der Umstand entgegen, daß an den Injektionsstellen die Tuberkelbacillen nicht etwa resorbiert werden oder in anderer Weise verschwinden, sondern unverändert lange Zeit liegen bleiben und kleinere und größere Eiterungen erzeugen.

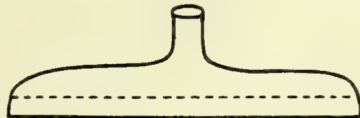
Das was also bei diesen Verfahren heilend auf den tuberkulösen Prozeß wirkt, muß also eine lösliche Substanz sein, welche von den die Tuberkelbacillen umspülenden Flüssigkeiten des Körpers gewissermaßen ausgelaugt und ziemlich schnell in den Säftestrom übergeführt wird, während das, was Eiter erzeugend wirkt, anscheinend in den Tuberkelbacillen zurückbleibt oder doch nur sehr langsam in Lösung geht.

Es kam also lediglich darauf an, den im Körper sich abspielenden Vorgang auch außerhalb desselben durchzuführen und womöglich die heilend wirkende Substanz aus den Tuberkelbacillen zu extrahieren."

Robert Koch hat nun eine Reihe von Extraktionsmitteln verwendet, wie destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung, verdünnte Alkalien und hat schließlich das noch jetzt übliche, im Handel befindliche Tuberkulin, als für die Behandlung geeignet, beschrieben.

Die Herstellung des Alttuberkulins.

In weite Kolben von $^1/_2$ Liter Inhalt werden ungefähr 250 ccm einer 4-proz. Glyzerinbouillon eingefüllt; es empfiehlt sich Kolben mit möglichst großer Oberfläche zu wählen, weil die Ernte eine viel reichere ist; ich habe schließlich Einliterkolben von nebenstehender Gestalt verwendet (Fig. 1).



Auf die Oberfläche der Glyzerinbouillon werden dann junge, flache, dünne Kulturrasen derart verimpft, daß sie zum Schwimmen

kommen; sinken die Kulturbröckel unter, so erfolgt kein Wachstum, denn die Tuberkelbacillen des humanen und bovinen Typus wachsen nur an der Oberfläche. Die Rasenstücke wachsen rasch und bedecken je nach der Menge der Einsaat — je mehr desto besser — nach 6—8 Wochen die Oberfläche der Bouillon. Besondere Vorsicht ist bei Bewegen der Kolben nach dem Impfen geboten, damit die Einsaatblättchen schwimmend erhalten bleiben. Nach 8—10 Wochen dauerndem Wachstum wird die Kultur durch 1-stündiges Kochen im strömenden Wasserdampf sterilisiert; hierauf werden die Bakterien durch Filtration entfernt; es reicht hierfür ein einfaches Papierfilter aus, da die Bakterien immer in größeren Rasenklumpen in der Bouillon verteilt sind; die Filtration durch Pukall-, Chamberland- oder Reichelt-filter ist außerordentlich langwierig, mit Zeit- und Materialverlust verbunden.

Das dunkelgelbe Filtrat wird dann im Wasserbad bei 90° auf $^1/_{10}$ des früheren Volumens eingeengt; dann erhält man eine dunkelbraune Lösung, welche 40 Proz. Glyzerin und 10 Proz. Pepton enthält.

Die chemische Natur des Alttuberkulins.

Wie die Durchsicht der einschlägigen Literatur über Tuberkulin lehrt, lassen sich die folgenden Tatsachen feststellen. Robert Koch selbst hat schon 1891 über die Natur des Tuberkulins Untersuchungen angestellt und gefunden, daß der auf eiweißhaltigen Nährlösungen gewonnene spezifische Körper alle Eiweißreaktionen gebe, den Albumosen und Peptonen am nächsten stehe, von den Eiweißkörpern jedoch sich durch seine Beständigkeit gegenüber hohen Temperaturen (mehrstündige Einwirkung von 120°) und seine leichte Dialysierbarkeit von der Peptongruppe durch seine Fällbarkeit mit Eisenacetat unterscheide.

Von Kühne[1] stammt der erste Versuch, ein Tuberkulin aus eiweißfreien Nährböden zu gewinnen. Er verwendete einen aus Leucin, Tyrosin, Asparagin, schleimsaurem Ammoniak, Taurin, Glyzerin, Chlornatrium und der Asche von Liebigschem Fleischextrakt zusammengesetzten Nährboden; die nach 2 Monate dauerndem Wachstum abfiltrierte Lösung enthielt Spuren von Albuminstoffen, keine Albumosen oder Peptone und sie wirkte, wie Kochs Untersuchungen ergeben hatten, ebenso temperatursteigernd wie das Ausgangspräparat, Kühne kam zu dem Schlusse, daß der wirksame Körper nicht isoliert sei, sondern allen von ihm dargestellten eiweißartigen Stoffen nur anhafte. Diese Untersuchungen Kühnes waren durch die damalige Prüfungstechnik des Tuberkulins sehr erschwert, da als ein einziges Kriterium der spezifischen Wirkung die Temperatursteigerung beim tuberkulösen Menschen gelten mußte.

Merkwürdigerweise wurde in der Folge der von Kühne beschrittene Weg bald wieder verlassen; denn alle anderen Untersuchungen sind am Original-Alttuberkulin, also an eiweißhaltigen Kulturflüssigkeiten, angestellt; es ist daher nicht verwunderlich, wenn die Untersuchungen das Resultat ergaben, daß der wirksame Bestandteil des Tuberkulins ein Eiweißkörper sei. So vertritt z. B. Matthes[1] die Anschauung, daß die Wirkung des Tuberkulins am Pepton hänge, ja direkt dem Peptongehalt entspreche; Th. Pfeiffer[2] und seine Mitarbeiter nehmen

auf Grund der in jüngster Zeit durchgeführten Spaltungsversuche mit Pepsin. Pankreatin und Erepsin an, daß die Albumosen die wirksame Substanz seien.

Löwenstein & Pick haben ein aus völlig eiweißfreien Nährboden gewonnenes Tuberkulin in Fortsetzung der Versuche Kühnes untersucht; der Nährboden hatte folgende Zusammensetzung:

6,0 Asparagin
6,0 milchsaures Ammon
3,0 neutrales Natriumphosphat
6,0 Kochsalz
40,0 Glyzerin
1000,0 Aqua destillata.

Auf diesem stark sauren Nährboden haben sich die Tuberkelbacillen sehr gut nach einigen Generationen entwickelt, zuerst kam es nur zur Entwickelung von einzelnen Rasenstücken, in der VI. Generation hingegen war schon die ganze Oberfläche von der Bacillendecke eingenommen. Nach ungefähr 3 Monaten nimmt die wasserklare Lösung einen weingelben Ton an, dessen Intensität sich nach längerem Wachstum bis zu tiefgelb gesteigert; wahrscheinlich dürfte es sich um eine Tyrosinase, die in den Tuberkelbacillen enthalten ist, handeln; bei den Kaltblütertuberkelbacillen ist die Tyrosinase viel mehr verbreitet, eine Fischtuberkulose z. B. auf Milch gezüchtet, färbt die Oberfläche der Milch tief violett.

Die Kulturflüssigkeit wurde dann in derselben Weise behandelt wie die Glyzerinbouillon, sterilisiert, durch Papierfilter von den Bacillen befreit und dann eingeengt auf $^1/_{10}$ des früheren Volumens. Diese gelbliche, schwach sauer reagierende Lösung gibt folgende Reaktionen:

1. Kochen bei neutraler und schwach saurer Reaktion: Lösung bleibt völlig klar.
2. Halbsättigung sowie volle Sättigung der Lösung mit Ammonsulfat läßt dieselbe völlig klar.
3. Essigsäure- und Ferrocyankaliumprobe: bleibt klar.
4. Biuretreaktion: negativ.
5. Konzentrierte wässerige Sublimatlösung: keine Fällung.
6. Millons Reagens erzeugt reichliche Fällung in der Kälte; der Niederschlag löst sich unter leichter Rotfärbung beim Erhitzen; bei weiterem Erwärmen schwindet die Rotfärbung.
7. Jodquecksilberkalium und Salzsäure erzeugen eine flockige Fällung.
8. 10-proz. Quecksilbersulfatlösung in schwefelsaurer Lösung: leichte flockige Fällung.
9. 10-proz. Gerbsäure und Essigsäure: reichliche flockige Fällung.
10. Bromwasser: keine Rot-Violettfärbung der Flüssigkeit.
11. Reaktion nach Molisch: schöne Rot-Violettfärbung.
12. 95-proz. Alkohol im Ueberschuß fällt einen weißen flockigen Niederschlag.

Zur Kontrolle wurde die gleiche Menge der nicht geimpften Nährlösung zur Sirupdicke eingeengt, in der gleichen Menge Wasser gelöst und dieselben Reaktionen ausgeführt: sie blieben durchaus negativ

bis auf eine Fällung mit Millons Reagens und mit 95-proz. Alkohol; der Zusatz von Quecksilbersulfat in saurer Lösung erzeugte eine staubförmige Trübung.

Weitere Versuche, eine Reinigung der tuberkulinhaltigen Lösung herbeizuführen, wurden in der Weise unternommen, daß die konzentrierte wässerige Lösung im Alkoholüberschuß gefällt wurde; es ergab sich, daß die wirksame Substanz mit Alkohol niedergeschlagen wurde, während die alkoholische Lösung wirkungslos blieb.

Kurzdauernde Dialyse der konzentrierten Lösung ergab eine leichte Abschwächung der Wirksamkeit, länger dauernde Dialyse völligen Verlust.

Aus diesen Reaktionen geht hervor, daß selbst im 15-fach konzentrierten Filtrat die tuberkulinhaltige Flüssigkeit sich zunächst als eiweißfrei erwiesen hat. Man muß annehmen, daß die wirksame, alkoholfällbare und dialysable Substanz weder ein Eiweißkörper im gewöhnlichem Sinne, noch eine Albumose oder ein Pepton ist. Dagegen deutet die Fällbarkeit mit Tannin und Jodquecksilberkalium auf Körper hin, die man unter den eiweißfreien peptischen und tryptischen Spaltungsprodukten des Eiweißes findet und die von Fischer als Polypeptide bezeichnet worden sind. Bemerkenswert erscheint es, daß in der Kulturflüssigkeit die Kohlenhydratreaktion nach Molisch auftrat.

Für die Richtigkeit der Anschauung der Polypeptidnatur des Tuberkulins spricht auch der Ausfall der Verdauungsversuche des biuretfreien Tuberkulins. Löwenstein und Pick haben gefunden, daß auch dieses biuretfreie Tuberkulin sowohl durch Trypsin als durch Pepsin völlig zerstört wird; die Kontrollen, mit Salzsäure oder mit Soda allein vermischt, zeigten nicht die geringste Einbuße ihrer Wirksamkeit.

Die früheren Reaktionen deuten darauf hin, daß das biuretfreie Tuberkulin ein tiefstehendes Eiweißspaltungsprodukt ist, dem die charakteristischen Eiweißreaktionen fehlen; von den bisher bekannten Eiweißspaltungsprodukten weisen die Polypeptide sowohl in ihrer Fällbarkeit als in ihrem Verhalten gegenüber den Fermenten mit der wirksamen Substanz im Tuberkulin die größte Uebereinstimmung auf.

Da nun das biuretfreie Tuberkulin alle spezifischen Eigenschaften des Pepton-Tuberkulins besitzt, so müssen wir die spezifisch wirksame Substanz als eine hitzebeständige, dialysable, alkoholunlösliche, biuretfreie, durch Gerbsäure, Jodquecksilberkalium und Quecksilbersulfat in saurer Lösung fällbare Substanz bezeichnen, die durch Pepsin-Salzsäure und Trypsin-Soda weiter abgebaut wird.

Lockemann verwendete einen ähnlichen Nährboden, der aber stark alkalisch war:

Monokaliumphosphat	0,5	Proz.
Magnesiumsulfat	0,06	„
Magnesiumcitrat	0,25	„
Asparagin	0,5	„
Glyzerin	2,0	„
Soda cc.	0,25	„

Bei der von ihm gewonnenen Kultur ergab die Untersuchung folgendes Resultat:

Kochen + Essigsäure	positiv
Xantoproteinreaktion	„
Ammonsulfat fest	„
Essigsäure + Ferrocyankalium	„
Alkaloidreaktionen	„
Biuret	fraglich
Adamkiewic	„
Millon	positiv

Die Wertbestimmung des Tuberkulins.

Die Wertbestimmung des Tuberkulins beruht auf der von Robert Koch entdeckten Tatsache, daß tuberkulöse Tiere auf tuberkulöse Antigene anders reagieren als gesunde Tiere.

Die Angabe, daß oft wenige Milligramm Tuberkelbacillen genügen, um ein tuberkulöses Meerschweinchen zu töten, ist inzwischen ein Fundamentalversuch geworden, der wohl vielleicht auch in der Anaphylaxieforschung nicht ohne Einfluß gewesen ist; jedenfalls liegt in diesem Versuch Robert Kochs die erste klassische Beschreibung der Ueberempfindlichkeit vor.

Eine Giftbestimmung des Alt-Tuberkulins würde am besten so vorgenommen werden, daß man den Giftwert in Milligrammen Tuberkelbacillen desselben Stammes ausdrückt, der zur Herstellung des Tuberkulins gedient hat; leider aber stößt diese Bewertung auf Schwierigkeiten, da das Tuberkulin doch eine raschere und promptere Wirkung hat, als die Tuberkelbacillen selbst, da die wirksamen Substanzen eben schon gelöst vorhanden sind.

Koch selbst hat ein Tuberkulin für brauchbar erklärt, wenn 0,5 ccm davon genügen, um ein 3—4 Wochen vorher mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen binnen 6—30 Stunden zu töten. Der Giftwert des Tuberkulins ist in erster Linie von der Natur des verwendeten Tuberkelbacillenstammes abhängig; es gibt Tuberkuline, bei denen erst 0,5 ccm ein tuberkulöses Meerschweinchen tötet, bei manchen Stämmen aber liegt die tödliche Dosis des Tuberkulins schon bei 0,1 und 0,05 ccm. In der jüngsten Zeit habe ich einen Stamm des Typus bovinus beschrieben, der ein Tuberkulin von auffallender Giftigkeit erzeugte; 0,02 ccm töteten tuberkulöse Meerschweinchen noch regelmäßig.

Bei einem durch Tuberkulin getöteten tuberkulösen Meerschweinchen finden sich folgende Veränderungen vor: „Die Impfstelle des am Bauche subkutan geimpften Tieres zeigt sich beim Zurückschlagen der Bauchdecken durch Gefäßinjektion stark gerötet, oft hat sie eine dunkle, fast violette Färbung; die Injektionsröte erstreckt sich auch mehr oder minder weit auf die Umgebung; die der Impfstelle benachbarten Lymphdrüsen sind ebenfalls stark gerötet. Milz und Leber lassen außer den tuberkulösen Veränderungen an ihrer Oberfläche zahlreiche punkt- bis hanfkorngroße Flecken erkennen, welche schwärzlich-rot gefärbt sind und ganz das Aussehen von Ekchymosen haben, wie sie bei manchen Infektionskrankheiten gefunden werden. Untersucht man diese Stellen mikroskopisch, dann stellt sich heraus, daß es sich nicht um Blutextravasate handelt, sondern um eine enorme Erweiterung der Kapillaren in der nächsten Umgebung der tuberkulösen Herde. Die Kapillaren sind vollgestopft mit roten Blut-

körperchen, daß es so aussieht, als sei hier der Blutstrom zum vollständigen Stillstand gekommen. Nur ausnahmsweise findet man Zerreißungen der Gefäße und Bluterguß in die Herde. Auch in der Lunge finden sich, aber nicht so regelmäßig und nicht so in die Augen fallend, ähnliche Veränderungen. Der Dünndarm ist oft stark und gleichmäßig gerötet. Das, was in diesem Symptomenkomplex nie fehlt und geradezu pathognomonisch ist, sind die hämorrhagie-ähnlichen Flecke an der Leberoberfläche" (zit. nach Robert Koch).

Bei intraperitonealer Injektion findet man in der Bauchhöhle oft noch nach 16—20 Stunden Tuberkulin, welches nur wenig durch ein spärlich Lymphocyten enthaltendes Exsudat verdünnt ist.

Die Wertbestimmung des Tuberkulins stieß deshalb auf so besondere Schwierigkeiten, weil gesunde Meerschweinchen und Kaninchen absolut immun dagegen sind, Meerschweinchen vertragen 2 ccm, Kaninchen 5 ccm Alt-Tuberkulin ohne eine andere Krankheitserscheinung als die Glyzerinwirkung. v. Lingelsheim wollte eine spezifische Wirkung des Tuberkulins auf gesunde Meerschweinchen mittels intrakranieller Injektion nachweisen, allein die Kontrollversuche Neufelds mit Natriumsulfat und anderen Salzen ergaben, daß es sich hier gar nicht um eine spezifische Giftwirkung handelt.

„Auf Grund der von Doenitz gewonnenen Erfahrungen wird die amtliche Prüfung des Tuberkulins in folgender Weise vorgenommen: Etwa 50 Meerschweinchen von annähernd gleichem Gewicht (350—400 g) werden mit 0,5 mg einer frischen, in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig aufgeschwemmten 12—14-tägigen Bouillonkultur subkutan injiziert. Sobald diese Tiere tuberkulös geworden sind, was man an der fortgesetzten Gewichtsabnahme, die in der Regel gegen Ende der dritten Woche einsetzt, erkennen kann, wird ein Vorversuch angestellt zur Prüfung, ob die Meerschweinchen für den eigentlichen Wertbemessungsversuch reif sind. Zu diesem Zwecke injiziert man einer Anzahl Tieren (2—4) fallende Dosen Standardtuberkulin, und zwar 0,3 und 0,5. Diese Dosen müssen ausreichen, um die Tiere zu töten. Töten selbst 0,5 ccm die Tiere nicht, so muß man noch einige Zeit mit der Anstellung des Versuches warten. Im anderen Falle folgt sogleich der Prüfungsversuch. Bei diesem setzt man zwei Parallelreihen zu fünf bis sechs Tieren an. Die erste Reihe der Tiere erhält fallende Dosen Standardtuberkulin, um die minimal tödliche Dosis zu ermitteln, die zweite Reihe die entsprechenden Dosen des zu prüfenden Präparates, um dessen Wert zu ermitteln. In der Regel wählen wir hierzu (bei positivem Ausfall der Vorprobe) folgende Dosen Tuberkulin: 0,05—0,075—0,1—0,15 bis 0,2—0,3 ccm, da sich gezeigt hat, daß der Titer bei Verwendung reifer Tiere meist bei 0,1 bzw. 0,15 liegt.

Zur genaueren Dosierung der Tuberkulinpräparate benutzen wir bei der Prüfung eine zehnfache Verdünnung der Originalpräparate und injizieren dementsprechend 0,5—3 ccm subkutan.

Der Tod der Tiere muß innerhalb der ersten 24 Stunden eintreten und der Sektionsbefund bei den eingegangenen Tieren den für Tuberkulinwirkung charakteristischen Befund zeigen.

Aus dem Verlauf beider Prüfungsreihen ergibt sich durch Vergleich der Wert des zu prüfenden Präparates. Als vollwertig wird ein Tuberkulin angesehen, wenn in der Prüfungsreihe dieselben Dosen genügten, um die Tiere zu töten, wie beim Standardpräparat. Bestehen

Differenzen, so wird, falls das betreffende Präparat minderwertig ist, dasselbe beanstandet, im anderen Falle, falls es kräftiger wirkend ist, wird der Fabrik mitgeteilt, wie stark das Präparat zu verdünnen ist, damit seine Wirkung der des Standardtuberkulins entspricht." (Zitiert nach Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera, Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt, Gustav Fischer, 1906.)

In Oesterreich wird im staatlichen Institut für Serumtherapie in Wien die Prüfung vorgenommen, so daß ein konstanter Gehalt an spezifisch wirksamen Substanzen gewissermaßen garantiert werden kann und vagen Vermutungen über Schwankungen des Giftwertes der Boden entzogen wird.

Seit 1910 hat Verfasser die von Moussu zu diagnostischen und von Römer zu experimentellen Zwecken empfohlene intrakutane Injektion für die Auswertung des Tuberkulins am tuberkulösen Meerschweinchen herangezogen. Das Verfahren empfiehlt sich gerade für die Wertbestimmung des Tuberkulins aus folgenden Gründen:

Die Reaktion tritt bereits am 18. Tage nach der Injektion auf und regelmäßig bei jedem tuberkulösen Tiere, so daß die bei der intraperitonealen Injektion sehr störende individuelle Verschiedenheit der Tiere ausgeschaltet ist.

Wir sind vielmehr in der Lage, am selben Tiere 12—16 verschiedene Impfproben vorzunehmen; die intrakutanen Injektionen können an beiden Flanken und am Rücken des Tieres vorgenommen werden. Weiters ist die Empfindlichkeit der tuberkulösen Tiere für diese Art der Applikation eine mindest 10-fach höhere. Ist das Tier tuberkulös, so tritt die charakteristische Reaktion schon auf 0,02 ccm als Maximaldosis ein. Um nicht durch traumatische Effekte das Bild der Reaktion zu verwischen, wird das Originaltuberkulin und das zu prüfende Tuberkulin im Verhältnis von 1:5 verdünnt und mit einer sehr feinen, scharfen, aber möglichst kurzspitzigen Kanüle 0,1 ccm dieser Verdünnungen intrakutan injiziert. Auf der einen Seite die Standardtuberkulinverdünnungen, auf der anderen die Verdünnungen des zu prüfenden Tuberkulins. Nach 24 Stunden ist die später zu beschreibende „Cocard"reaktion schon vorhanden, nach 48 Stunden hat sie den Höhepunkt erreicht, nach 60 Stunden treten die Nekroseerscheinungen schon mehr in den Vordergrund, aber auch diese sind noch so charakteristisch, daß sie für den positiven Ausfall der Reaktion maßgebend sein können. Kommt es nur zu schwachen Infiltraten, mit geringer Schwellung, so dürfen diese nicht als eine positive Reaktion gedeutet werden; nur die charakteristische Kokarde, die durch kein anderes Toxin beim tuberkulösen Meerschweinchen hervorgerufen werden kann, ist als Tuberkulinreaktion anzusehen.

Wie aus dem Obigen hervorgeht, ist diese Reaktion absolut zuverlässig beim Meerschweinchen, sobald eine Injektion mit lebenden Tuberkelbacillen vorgenommen wurde; hingegen kann man sehr große Mengen abgetöteter Tuberkelbacillen einverleiben, ohne daß man in einem einzigen Falle eine positive Reaktion erhält.

Die Spezifität der Reaktion.

Von mehreren Seiten wurde bald nach der ersten Publikation Robert Kochs die Frage aufgeworfen, ob die Reaktion des tuber-

kulösen Organismus nicht auch durch andere Körper, deren Zusammensetzung gar keine Verwandtschaft mit dem Tuberkelbacillus besitzt, hervorgerufen werden kann. Zuerst haben Hueppe & Scholl die Ansicht geäußert, daß das Fieber erregende Moment im Tuberkulin keine spezifische Eigenschaft der Tuberkelbacillen sei, sondern daß Bakterienproteine der verschiedensten Herkunft bei tuberkulösen Tieren eine Tuberkulinreaktion vortäuschen können, eine Annahme, die Buchner, Hertwig, Klempner, Römer durch Versuche mit Bakterienproteinen zu stützen gesucht haben. Römer konnte mit einer Proteinsubstanz aus dem Pneumobacillus Friedländer und einer aus dem Pyocyaneus, tuberkulöse Meerschweinchen in 6—30 Stunden töten, während die gleiche Dosis bei gesunden Meerschweinchen nur eine sehr starke Temperatursteigerung hervorrief. Klempner beobachtete bei Phthisikern, denen er 0,1 g seines Pyocyaneustoxins einspritzte, Fieber.

Gegenüber diesen Versuchen, die nie in größerem Umfange und genügender Würdigung des vorliegenden Tatsachenmaterials angestellt waren, muß folgendes hervorgehoben werden.

Der spezifische Anteil ist natürlicherweise nur in einem sehr geringen Ausmaß vorhanden, wie schon Kühne gefunden hat; es ist sicher, daß die bei der Herstellung des Nährbodens verwendeten Pepton- und Albumosengemische, aus denen das Wittepepton besteht, auch allein Fieber erzeugen können; Matthes ging daher so weit, diese Albumosen für die Tuberkulinreaktion allein verantwortlich zu machen und jede spezifische Komponente zu leugnen. Diese Ansicht wurde aber angesichts der großen Dosen von Deuteroalbumosen, welche bei Lupösen zur Hervorrufung einer Reaktion nötig waren, von Zupnik als irrig erwiesen. Auch Kasparek hatte schon darauf aufmerksam gemacht, daß der Verlauf einer Albumosenreaktion sich wesentlich von dem einer Tuberkulinreaktion unterscheidet.

Diese Autoren haben eben nur bewiesen, daß man durch derartige Bakterienproteine Fieber erzeugen kann, eine Tatsache, die aber keinen Rückschluß auf den Charakter der Tuberkulinreaktion zuläßt. Sie haben weiter die Angabe Robert Kochs vergessen, die inzwischen tausendmal bestätigt worden ist, daß tuberkulöse Meerschweinchen durch die Injektion von 2 mg lebender Tuberkelbacillen akut getötet werden.

Die Frage der Spezifität wurde aber bald entschieden, als durch v. Pirquet die Haut als Indikator der Tuberkulinwirkung herangezogen wurde. Tatsächlich antwortet die Haut eines Tuberkulösen in der Regel mit ganz charakteristischen Veränderungen, die histologisch (s. später) die Struktur eines Tuberkels besitzen; auf nicht spezifische Albumosen wurde bei kutaner Applikation überhaupt keine Reaktion beobachtet (Pickert & Löwenstein, Meyer).

Wir müssen also auf Grund dieser Tatsache schon die Anwesenheit von spezifischen Substanzen im Tuberkulin annehmen.

Besonders wurde gegen die Annahme der Spezifität ins Feld geführt, daß die Verbreitung der Tuberkulose, wie sie durch das Tuberkulin aufgedeckt worden sei, unmöglich den Tatsachen entsprechen könne. Heute wissen wir durch die Untersuchungen von Nägeli, Necker, Burghart, daß auch hier Robert Koch uns auf den richtigen Weg geführt hat.

Daß bei Lepra (Joseph, Aming, Kaposi, Goldschmidt, Straus, Babes & Kalendero), bei Aktinomykose (Billroth & v. Eiselsberg, Zupnik) allgemeine und sogar Herdreaktionen vorkommen können, wird natürlich nach keiner Richtung hin einen Schluß erlauben können.

In jüngster Zeit wurde nun die Frage so gestellt, wie sie Liebreich zum ersten Male formuliert hatte. Liebreich hatte die Behauptung aufgestellt, daß der Tuberkulöse auf die subkutane Injektion von cantharidensauren Salzen mit einer Fieberreaktion antwortet, während der Gesunde völlig unbeeinflußt bleibt. Entz, Sorgo, Rolly haben nun das Verhalten der Tuberkulösen gegenüber anderen Toxinen bei kutaner und intrakutaner Anwendung von demselben Gesichtspunkte aus studiert. Sorgo hat bei seinen Versuchen beobachtet, „daß die Stärke der Reaktion auf Tuberkulin, Diphtherie- und Dysenterietoxin im großen und ganzen parallel geht".

Schon früher (1907) hatte Entz mitgeteilt, daß bei kutaner Anwendung sowohl Tuberkulöse wie auch Nichttuberkulöse auf Tuberkulin, aber auch auf andere Toxine, wie Diphtherie-, Typhus-, Paratyphus-, Cholera- und Rauschbrandtoxin eine sichtbare Reaktion darbieten.

Durch Rolly, Sorgo wurde nun wieder die Frage aufgerollt, wie verhält sich die Haut des Tuberkulösen gegenüber anderen Toxinen; Sorgo hat direkt die Ansicht ausgesprochen, daß bei nicht kachektisch Tuberkulösen die Giftempfindlichkeit des Hautorganes sowohl für Tuberkulin als für andere Toxine gesteigert ist.

Insbesondere stützt Sorgo seine Ansicht darauf, daß er bei intrakutaner Injektion auch mit gekochten Toxinen Reaktionen an der Haut Tuberkulöser beobachtet hat, die er einfach als Tuberkulinreaktionen bezeichnet hat.

Leider fehlt aber jede Kontrolle an Nichttuberkulösen, ja aus den Versuchen von Entz muß man eben direkt den Schluß ziehen, daß auch „Nichttuberkulöse" auf diese Bakterienprodukte reagieren. Verfasser hat an tuberkulösen Meerschweinchen die Angaben von Sorgo in folgender Weise nachgeprüft: Tuberkulöse Meerschweinchen wurden auf einer Seite mit Alttuberkulin intrakutan injiziert, und zwar wurde 0,1 ccm einer Verdünnung 1:10 injiziert, auf der anderen Seite wurde ein unverdünntes gekochtes Diphtherietoxin injiziert. Trotzdem also die Salz- und Eiweißkonzentration in beiden Fällen die gleiche war, war der Effekt ein total verschiedener; auf der Tuberkulinseite stets die charakteristische „Cocardreaktion", auf der anderen Seite kaum eine Rötung oder Schwellung der Stichstelle.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es unstatthaft ist, die Tuberkulinwirkung einfach als eine Hautreaktion des Tuberkulösen gegenüber bakteriellen Giften aufzufassen, zumal da am gesunden Menschen keine Kontrollversuche vorliegen. Die Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion läßt sich überhaupt nicht am Menschen entscheiden, weil die Tuberkulose ja nie auszuschließen ist, sondern hier kann nur der Tierversuch maßgebend sein.

Die Wirkung auf den gesunden Menschen.

Robert Koch hat sich selbst 0,25 ccm des nicht eingeengten Tuberkulins eingespritzt und die Wirkung folgendermaßen beschrieben:

„Drei bis vier Stunden nach der Injektion Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Atembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein außergewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde dauerte; zugleich Uebelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis 39°; nach etwa 12 Stunden ließen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe. Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an; ebensolange blieb die Injektionsstelle ein wenig schmerzhaft und gerötet."

Die große Dosis erklärt die heftige Reaktion, zumal wenn man sich erinnert, daß Robert Koch sich im Verlaufe seiner Arbeiten sicher eine tuberkulöse Infektion zugezogen hat.

Als völlig frei von Tuberkulose können in erster Linie Neugeborene gelten, und gerade Neugeborene sind nahezu absolut resistent gegenüber dem Tuberkulin. So berichtet Schreiber 1891, daß er zur Entscheidung der Frage der direkten Keimübertragung 40 Säuglinge tuberkulöser Mütter diagnostisch mit Tuberkulin injiziert habe. Die Dosierung war so gewählt, daß bei der 4. Injektion schon 50 mg injiziert wurden; kein einziger Säugling hat eine positive Reaktion geboten. Die Angaben Schreibers wurden später von Behrends, Binswanger vollinhaltlich bestätigt. Schlossmann hat sogar 1 ccm reinen Tuberkulins Säuglingen injiziert, ohne die geringsten Schädigungen zu beobachten. v. Pirquet hat auch bei kutaner Anwendung des Tuberkulins bei Tuberkulosefreiheit nie eine positive Reaktion gesehen.

Die Erklärung für die Frage dürfte in zwei Momenten zu suchen sein. Vor allem sind Säuglinge schon nach Nägeli, Harbitz wirklich nur sehr selten tuberkulös infiziert, trotzdem die Placenta öfter tuberkulöse Veränderungen zeigt, wie es doch durch die Untersuchungen von Schmorl & Geipel, Novak & Ranzl bewiesen worden ist.

Zweitens genügt nicht die Anwesenheit von Tuberkelbacillen zur Entstehung einer positiven Reaktion, sondern es muß eine gewisse Zeit verstrichen sein, zwischen dem Zeitpunkte der Infektion und der probatorischen Impfung.

Die Ansicht von Marmorek, Preisich & Heim, daß unter dem Einfluß des Tuberkulins ein Plus an Gift produziert wird, kann nicht aufrecht erhalten werden. Robert Koch hat in seiner ersten Mitteilung schon Gewicht auf das zeitliche Moment gelegt, erst nach 3—6 Wochen sind die Meerschweinchen für Tuberkulinversuche reif.

Wie lange die Zeit beim Menschen ist, ist nicht mit Sicherheit zu eruieren. Jedenfalls geht aus den Protokollen von Mettetal, Binswanger, Schreiber, Behrends hervor, daß in keinem einzigen Falle eine Reaktion beobachtet wurde, der jünger als 8 Wochen war.

Diese Zeit muß also als mindeste Inkubationsdauer derjenigen Veränderungen aufgefaßt werden, welche für das Zustandekommen der Tuberkulinreaktion Voraussetzung sind.

Tuberkulin zu diagnostischen Zwecken beim Menschen.

Nachdem Robert Koch uns den Grundversuch am tuberkulösen Meerschweinchen und am tuberkulösen Menschen gezeigt hatte, handelte es sich darum, für die humane und veterinäre Praxis die beste

Form der Anwendung zu finden. Von vornherein muß man sich darüber klar sein, daß es sich hier um eine biologische Reaktion handelt, die also rein anzeigt, ob eine Infektion mit Tuberkulose einmal stattgefunden hat; über den Stand der Infektion vom klinischen Gesichtspunkte aus gibt diese Ueberempfindlichkeitsreaktion keinen Aufschluß. So sehr man sich auch bemüht hat, aus den Reaktionserscheinungen Diagnose und Prognose herauszulesen, so ist man doch nicht in der Lage gewesen, die Erscheinungsformen der Reaktion in diesem Sinne zu verwerten; nur in einem Punkte sind sich alle Beobachter einig, daß die Reaktion in jeder Form bei sehr vorgeschrittenen Prozessen ausbleibt. Ueber die Ursache dieses Ausbleibens, über die sogenannte Kachexiereaktion, wird später berichtet werden.

Der Gedanke, eine Anwendungsform des Tuberkulins zu finden, die klinisch brauchbar ist, beherrscht das therapeutische Denken der Kliniker. Deshalb hat man versucht, verschiedene Organgebiete als Indikatoren zu verwenden. v. Pirquet hat die Epidermis, Wolff-Eisner die Conjunctiva verwendet, Mantoux die Cutis, eine Reihe von Autoren haben die Schleimhaut als einen vorzüglichen Reaktionsboden empfohlen.

Trotzdem aber hat die subkutane Anwendung so große Vorzüge vor allen anderen Applikationsmethoden, daß sie klinisch wohl die wertvollste Anwendungsform bleibt. Denn die subkutane Anwendung gibt uns nicht bloß darüber Aufschluß, daß eine Infektion mit Tuberkulose vorgelegen hat, sondern sie zeigt uns auch sehr häufig die Stelle, wo die Infektion sitzt.

Die subkutane Injektion.

Die Technik der Injektion.

Man benötigt für die Praxis drei Tuberkulinverdünnungen, die man sich am besten mit einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung herstellt; am besten ist es, nur an bestimmten Tagen die Injektionen vorzunehmen und sich für diese Tage die Lösungen jedesmal frisch herzustellen. Die Lösungen kann man ja auch noch nach Wochen verwenden, wenn man sie mit einer 0,5 Proz. Karbolsäure enthaltenden Kochsalzlösung hergestellt hat, aber im Prinzip ist an der frischen Herstellung der Lösungen festzuhalten.

„Unter Einhaltung der strengsten Asepsis — auch die $^1/_2$-proz. Karbolsäurelösung gibt keine sichere Garantie des Sterilbleibens — wird aus einem 1-ccm-Tuberkulinfläschchen mit einer sterilen 1-ccm-Pipette oder -Spritze 1 ccm Tuberkulin aufgesogen und mit 9 ccm Kochsalzlösung oder sterilem Brunnenwasser gemischt. 1 ccm dieser Lösung I enthält dann 100 mg; 1 ccm dieser Lösung I mit 9 ccm Kochsalz gibt dann die Lösung II, von der 1 ccm 10 mg enthält; 1 ccm der ebenso hergestellten Lösung III enthält 1 mg; in der Regel, zu diagnostischen Zwecken jedenfalls, kommt man mit diesen 3 Lösungen aus.

Verfasser selbst hat bei mehreren Zehntausend von Injektionen nie einen Abszeß gesehen, obzwar er nie Karbolsäurezusatz verwendet hat.

Bei Befolgung dieser Verdünnungsvorschrift hat man es nie notwendig, mehr als 1 ccm Flüssigkeit zu injizieren; größere Flüssigkeitsmengen begünstigen das Entstehen von Infiltraten.

Die Injektion kann zwischen den Schulterblättern oder am Oberarm, bei bettlägerigen Patienten am Oberschenkel vorgenommen werden. Diagnostische Injektionen sollen am Abend vorgenommen werden, damit der Patient nicht die Temperatursteigerung verschläft; therapeutische Injektionen können auch morgens vorgenommen werden. Der Patient soll möglichst Ruhe halten, da körperliche Bewegung das Zustandekommen der Fieberreaktion fördert. Die Temperatur soll dreistündlich gemessen werden; auch für den Fall, daß das Fieber bei der Nacht eintritt, soll man die Patienten zum Messen anhalten. Als positiv gilt die Fieberreaktion nach Robert Koch, wenn die erreichte Körpertemperatur um 0,5^0 höher ist als die Durchschnittstemperatur. Manchmal ist die Temperatursteigerung nicht so hoch, jedoch die Reaktion des tuberkulösen Herdes sowie die subjektiven Erscheinungen sind ausgesprochen. Auch in diesen Fällen muß man die Reaktion als positiv ansehen, trotzdem die Temperatursteigerung nicht mehr als 0,2^0 betragen kann. Bei der nächsten Injektion mit derselben Dosis kommt es dann in der Regel zu einer heftigeren Reaktion.

Die Dosierung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken.

Für die diagnostische Injektion kommt nur Robert Kochs Alttuberkulin oder das albumosenfreie Tuberkulin in Frage, weil nur diese die spezifisch wirksame Substanz in gelöstem Zustande enthalten. Die zuletzt von Robert Koch empfohlene Dosierungsvorschrift lautete: „Wenn der Kranke als geeignet befunden ist, dann erhält er unter die Haut des Rückens eine Injektion von 0,1—1 mg Tuberkulin, bei schwächlichen Menschen fängt man mit 0,1 mg an, bei kräftigen Personen mit voraussichtlich geringen Veränderungen kann man mit 1,0 mg beginnen. Erfolgt auf diese erste Einspritzung gar keine Temperatursteigerung, dann steigt man auf die doppelte Dosis, aber nicht schon am nächsten, sondern erst am darauffolgenden Tage. Tritt eine Temperatursteigerung, sei es auch nur um $^1/_4{}^0$ ein, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern nachdem die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, doch stärker ist als die erste. Es ist dies für die Tuberkulinwirkung eine ganz besonders charakteristische Erscheinung und kann als ein untrügliches Zeichen von Tuberkulose gelten.“

Koch hat als Grenzdosis, bis zu welcher eine Reaktion noch als spezifisch angesehen werden kann, 10 mg angenommen. Manche Autoren sind darüber hinausgegangen, z. B. will Götsch die Diagnose Tuberkulose erst dann ausgeschlossen wissen, wenn selbst 50 mg keine Temperatursteigerung bewirken können. Die Mehrzahl der Autoren, wie Petruschky, Möller, Beck, Hammer, Neisser, Bandelier, Röpke, Freymuth, Max Wolf, Kramer, Adler haben an

dieser Grenzdosis festgehalten. Andere Autoren haben wieder die Ansicht ausgesprochen, daß schon 10 mg eine so große Dosis seien, daß selbst einwandfrei klinisch gesunde Personen heftig reagieren, und manchmal nach großen Dosen auch Schädigungen, wie hohes Fieber, auftreten können (Guthmann, Pickert, Roth, Pollak, Schlüter, Kaminer); von diesen Autoren wurde weiter die Möglichkeit diskutiert, daß durch eine so heftige Reaktion auch völlig inaktive, abgeheilte Formen der Tuberkulose wieder aktiv werden könnten.

Um sich nun zu überzeugen, ob wirklich 10 mg eine zu hohe Dosis sei, welche ernste Begleiterscheinungen im Gefolge haben könne, hat Löwenstein folgenden Versuch gemacht: Er ging von der Ansicht aus, daß die Stärke der Reaktion weniger durch die Größe der Dosis als durch die sich entwickelnde Ueberempfindlichkeit verursacht sei, deren Höhepunkt infolge der zeitlichen Aufeinanderfolge der Injektionen gerade zwischen den 8.—10. Tag fällt, zu welcher Zeit in der Regel auch die höchste Dosis von 10 mg injiziert wird.

Deshalb wurde der Injektionstypus in entgegengesetztem Sinne verändert, indem 10 mg nicht als letzte, sondern als erste Dosis verabfolgt wurden. Zehn Patienten mit geschlossener Tuberkulose erhielten als erste Injektion 10 mg subkutan. Von diesen reagierten 8, und zwar hielt sich die Temperatur bei 7 Fällen zwischen 39,1—39,8, und der achte Fall erreichte eine Temperatur von 37,8; der neunte und zehnte Fall wurde dann viermal mit 0,2 mg, einmal mit 2 mg injiziert, wobei der eine Fall eine schwache Reaktion zeigte; der andere Fall bot auch auf 50 mg keine Reaktion. Aus diesem Versuch geht in der Tat hervor, daß schon bei der ersten Injektion die Wirkung von 10 mg eine sehr energische ist, doch kann daraus nicht der Schluß gezogen werden, daß die Dosis von 10 mg zu hoch gewählt sei, um noch der Reaktion den spezifischen Charakter zu erhalten, sondern es liegt im Gegenteil die Möglichkeit nahe, daß schon einer einmaligen Injektion von 10 oder 5 mg ein hoher diagnostischer Wert zukommt; man würde also bei der Tuberkulindiagnostik in der menschlichen Praxis sodann so vorgehen wie in der Veterinärpraxis, wo man ebenfalls durch eine einzige Injektion von 0,5 ccm reinen Tuberkulins die Diagnose zu stellen in der Lage ist. Jedenfalls ist die Wirkung derselben Dosis als Erstinjektion schwächer als Dritt- oder Viertinjektion, wie später bewiesen wird. Obzwar Bandelier & Röpke sich selbst dagegen aussprachen, sich an eine ganz bestimmte Grenzdosis zu binden, so empfehlen sie in Anlehnung an Robert Koch folgende Steigerung der Tuberkulindosis:

I.	Injektion	0,0002	ccm	Alt-Tuberkulin
II.	„	0,001	„	„
III.	„	0,005	„	„
IV.	„	0,01	„	„

Sicher ist jedenfalls, daß man sich bei der Anwendung von 10 mg schon der Grenze der spezifischen Wirkung sehr nähert und daß die Resultate einer derartigen, durch hohe Dosen erzwungenen Reaktion mit besonderer Vorsicht zu bewerten sind; andererseits besteht die

Gefahr, daß bei Anwendung einer geringeren Dosis eine bestehende latente Infektion übersehen wird; jedenfalls haben wir selbst Fälle gesehen, bei denen erst nach 5 mg eine Herdreaktion auftrat, die auch zur Expektoration von Tuberkelbacillen führte.

Auch Franz gibt an, ähnliche Beobachtungen gemacht zu haben; einerseits Versagen der positiven Reaktion bei Dosen unter 3 mg, andererseits traten sehr häufig hohe Reaktionen bei großen Dosen Tuberkulin in solchen Fällen auf, die später im Verlauf der mehrjährigen Beobachtung nie an Tuberkulose erkrankten. Da Franz nur solche Rekruten diagnostisch injizierte, die klinisch keine Merkmale für eine Tuberkulose geboten haben, so geht daraus hervor, daß die positive Reaktion so hoher Dosen nicht bedeutet, daß eine aktive behandlungsbedürftige Tuberkulose vorliegt.

Nun hat Löwenstein in Gemeinschaft mit Kaufmann, Rappoport, Möller & Ostrowsky mehrmals mit Nachdruck auf die Tatsache hingewiesen, daß es in der Mehrzahl der Fälle gar nicht notwendig sei, die Tuberkulindosis zu steigern; es genügt dieselbe Dosis, z. B. $^2/_{10}$ mg, viermal innerhalb eines Zeitraumes von 12 Tagen zu verabreichen; in der bei weitem überwiegenden Zahl der Fälle komme es bei der III. oder IV. Injektion zu einer typischen Tuberkulinreaktion. Die Dosis von $^2/_{10}$ mg wurde nur deshalb gewählt, weil sie die geringste Dosis sei, die zu diagnostischen Zwecken verwendet wurde.

Möller, Löwenstein & Ostrowsky haben auf dem Pariser Tuberkulosekongreß 1905 ihre Erfahrungen an 180 Fällen veröffentlicht und haben diese Methode als eine einheitliche empfohlen. Löwenstein & Kaufmann haben die Versuche fortgesetzt und auf Grund ihrer Beobachtungen die Methode mit folgender Begündung empfohlen.

1) Der diagnostische Wert der Reaktion sei um so höher, je kleiner die Dosis des Tuberkulins ist.

2) Gerade die frischen Fälle reagieren heftig, man sieht selbst bei dieser schonenden Methode sehr häufig Reaktionen über 39°.

3) Das Reaktionsbild sei insofern reiner, als die Lokalreaktion gegenüber der Allgemeinreaktion mehr in den Vordergrund trete.

4) Durch die Injektion derselben Dosis komme der qualitative Charakter dieses biologischen Phänomens zum Ausdruck, der durch die fortgesetzte Steigerung der Dosis bis zum Eintreten einer Reaktion völlig verwischt ist.

Bandelier & Röpke haben an einer kleinen Zahl von Fällen die Angaben dieser Autoren nachgeprüft und angegeben, daß doch ein großer Prozentsatz von Tuberkulosen nach diesen „sehr bestechenden“ Verfahren nicht reagiere. Demgegenüber heben Löwenstein & Kaufmann hervor, daß bei 80 Proz. ihrer Fälle, welche nicht reagiert hätten, auch keine aktive Tuberkulose vorgelegen hätte. Hingegen hätten sehr lange bestehende Tuberkulosen mit einem ausgesprochenen Lungenbefunde z. B. eine hohe Resistenz gegenüber dem Tuberkulin und dementsprechend auch auf so geringe Dosen Tuberkulin nicht reagiert, eine Tatsache, die Pickert 1909 bestätigt hat; in diesen Fällen ist die diagnostische Injektion auch überflüssig.

Natürlicherweise muß bei Kindern besondere Vorsicht in der Dosierung eingehalten werden, die Methode der gleichbleibenden Dosen ist hier besonders am Platze.

Gemeinsam mit Pickert ist Löwenstein in Beelitz so vorgegangen, daß

als 1. Injektion	0,2 mg	0,5 mg	1,0 mg
„ 2. „	1,0 „	0,2 „	0,2 „
„ 3. „	0,2 „	0,2 „	0,5 „

verabreicht wurde; trotzdem bei diesen Versuchen also keine Steigerung, sondern eine Verringerung der Dosen eingehalten wurde, trat in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf die dritte Injektion die Reaktion ein; zweifellos spricht dieses Verhalten für eine Qualitätsreaktion.

Die Kontraindikationen der subkutanen diagnostischen Tuberkulinanwendung.

Die Erzählungen über die Tuberkulintodesfälle sind jetzt völlig verstummt; Verfasser, der jedenfalls zu den Leuten gehört, die die größte Erfahrung in der Tuberkulinanwendung haben, hat nicht einen einzigen Tuberkulintodesfall erlebt; jedenfalls stammen diese Berichte über solche Fälle aus der Zeit, in der man die schwersten Fälle mit heute als unzulässig erkannten Dosen gespritzt hat. Zweifellos gibt es aber eine Reihe von Momenten, die für eine gewisse Auswahl der Fälle sprechen; Kontraindikationen sind die Degenerationsprozesse des Herzens (Myocarditis, Debilitas cordis, Cor adiposum, inkompensierte Klappenfehler). Auch Diabetiker, die ein so unberechenbares Verhalten gegenüber Bakterienprodukten besitzen, sind von der diagnostischen Injektion auszuschließen. Bei Nephritiden, wenn sie nicht tuberkulöser Natur sind, ist ebenfalls davon abzusehen.

Nervenleiden kontraindizieren die Tuberkulinanwendung durchaus nicht, wie schon die Erfolge der Tuberkulintherapie bei der progressiven Paralyse beweisen. Trotzdem ist bei Epileptischen nie ein Versuch gemacht worden, bei Hysterischen ist die Anwendung meines Erachtens ohne weiteres erlaubt, nur ist dabei die Vorsicht notwendig, die Patienten während der Reaktionszeit im Bett zu halten, was schließlich bei jedem Fall zu empfehlen ist.

Hat der Allgemeinzustand sehr gelitten, oder schwankt die Diagnose zwischen Typhus und Miliartuberkulose, so wird man durch die diagnostische, subkutane Tuberkulininjektion auch keinen Aufschluß erhalten.

Insbesondere darf man nicht vergessen, daß bei schweren Kachexien, mögen sie nun auf welcher Grundlage immer entstanden sein, die Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Tuberkulin erlischt. Fieber allein ist aber keine Kontraindikation, insbesondere dann nicht, wenn man durch Erzielung einer Herdreaktion, die ja keine große Dosis beansprucht, die Diagnose klären will. Bei tuberkulösem Fieber hingegen ist es nicht am Platz, eine diagnostische Tuberkulininjektion vorzunehmen. Ist die Ursache des Fiebers wirklich schon erkannt, so erübrigt sich ja die Injektion.

Dieselbe Antwort liegt auch nahe, wenn man die vielerörterte Frage aufwirft, ob man nach einer Lungenblutung eine diagnostische

Injektion machen soll; die Antwort ist einfach: Nein; denn es gibt nur sehr wenig Blutungen aus der Lunge, die nicht tuberkulöser Natur sind. Zweifellos kann durch eine Tuberkulininjektion mit starker Herdreaktion durch zu heftige und plötzliche Abstoßung, bei einem Falle, bei welchem es vielleicht bei langsamer Abstoßung zu keiner Blutung gekommen wäre, eine solche hervorgerufen werden.

Trotzdem ist im Prinzip daran festzuhalten, daß nach einer Lungenblutung 3 Wochen verstrichen sein müssen, bevor wieder Tuberkulin injiziert werden darf.

Bei Gravidität ist eine brüske Steigerung der Tuberkulindosen wegen Abortusgefahr untersagt; in einem Falle sah ich einen Abortus eintreten im Anschluß an eine Dosis von 3 mg Tuberkulin.

Bei Darmtuberkulose sehen wir besonders häufig heftige Magenkrämpfe auftreten, die durch die Anschwellung der Drüsen und eine Spannung ihres Peritonealüberzuges verursacht werden; eine Perforation eines Darmgeschwüres unter dem Einflusse der Injektion ist noch nicht beschrieben worden.

Durch die Obduktion kontrollierte Impfresultate.

Ganz besonders wertvoll sind jene Angaben in der Literatur, in denen die durch Tuberkulininjektion erhaltenen Resultate durch die Obduktion kontrolliert wurden. Freilich kann das hier zu Gebote stehende Material nicht an wissenschaftlicher Brauchbarkeit mit dem Material der Veterinärmedizin verglichen werden, denn so günstige Bedingungen, daß auf die Tuberkulininjektion bald die Schlachtung und Autopsie erfolgt, sind beim Menschen nicht möglich. Immerhin existieren einige Arbeiten mit derartigen Beobachtungen, die noch dadurch an Wert gewinnen, daß sie in der überwiegenden Mehrheit an Kindern erhoben sind. So berichtet Mettetal aus Combys Klinik über 60 Kinder unter einem Jahre, welche mit Tuberkulin diagnostisch injiziert worden waren. In 18 Fällen war eine Autopsie möglich, welche durchaus die Resultate der Tuberkulinimpfung bestätigte; 12 Fälle, welche positiv reagiert hatten, erwiesen sich bei der Sektion tuberkulös, sechs Fälle, welche nicht reagiert hatten, tuberkulosefrei.

Binswanger kam in einer sehr eingehenden Studie über den Wert der diagnostischen Tuberkulininjektion zu folgendem Urteil: „Das summarische Resultat sämtlicher Injektionen zeigt unter 261 injizierten Kindern 35 positiv reagierende. Unter den injizierten Patienten kamen 42 im Säuglingsheim (Dresden) zur Obduktion. Von diesen 42 hatten intra vitam 16 positive Reaktion gezeigt, während 26 nicht reagiert hatten. Bei der Obduktion erwiesen sich sämtliche 16 positiv reagierende als tuberkulös, während unter den 26 intra vitam nicht reagierenden Kindern 25 sich als tuberkulosefrei, eines dagegen sich als tuberkulös erwies". Dieser eine Fall fand seine einfache Erklärung; in dem Alter von 5 Wochen wurde die Injektion vorgenommen, im Alter von 12 Wochen starb es an einer katarrhalischen Pneumonie; aus den übrigen Versuchsprotokollen Binswangers ging nämlich hervor, daß der jüngste Fall einer sicheren Tuberkulose mit positiver Reaktion bereits acht Wochen alt war,

andererseits hat Wassermann (zit. nach Binswanger) darauf hingewiesen, wie rasch sich mitunter Tuberkelherde im kindlichen Organismus entwickeln können.

Bei Erwachsenen existieren meines Wissens leider nicht so ausgedehnte, wertvolle Untersuchungen. Mikulicz kontrollierte bei 26 Patienten den Erfolg der diagnostischen Tuberkulininjektion. „Von 26 Fällen wurden 16 als sicher nicht tuberkulös erkrankt entweder durch die Operation resp. mikroskopische Untersuchung exzidierter Gewebsstücke, durch die Beobachtung des weiteren Verlaufes oder endlich durch die Autopsie bezeichnet, während sich die 10 anderen Fälle als zweifellos tuberkulös erkrankt erwiesen, oder wenigstens die Erkrankung an Tuberkulose im höchsten Grade wahrscheinlich war. In keinem der ersten 16 Fälle trat auf eine Dosis von 1—10 mg eine allgemeine oder lokale Reaktion auf, dagegen zeigten die zehn folgenden Fälle die typische Reaktion.“ Ein völlig einwandfreies Material wurde von France erbracht. Dieser Autor injizierte 55 Geisteskranke diagnostisch mit dem Erfolge, daß 45 davon reagierten. Davon erwiesen sich 29 bei der Obduktion als tuberkulös; von den 10 Patienten, die nicht reagiert hatten, kamen fünf zur Obduktion; keiner von diesen war tuberkulös.

Die lokale Reaktion.

„Die örtliche Reaktion kann am besten an solchen Kranken beobachtet werden, deren tuberkulöse Affektion sichtbar zutage liegt, also z. B. bei Lupuskranken. Bei diesen treten Veränderungen ein, welche die spezifische antituberkulöse Wirkung des Mittels in ganz überraschender Weise erkennen lassen. Einige Stunden, nachdem die Injektion unter die Rückenhaut, also an einem von den erkrankten Hautteilen im Gesicht usw. ganz entfernten Punkt gemacht ist, fangen die lupösen Stellen, und zwar gewöhnlich schon vor Beginn des Frostanfalles an zu schwellen und sich zu röten. Während des Fiebers nimmt die Schwellung und Rötung immer mehr zu und kann schließlich einen ganz bedeutenden Grad erreichen, so daß das Lupusgewebe stellenweise braunrot und nekrotisch wird. An schärfer abgegrenzten Lupusherden war öfters die stark geschwollene und braunrot gewordene Stelle von einem weißlichen, fast einen Zentimeter breiten Saum eingefaßt, der seinerseits wieder von einem lebhaft geröteten Hof umgeben war. Nach Abfall des Fiebers nimmt die Anschwellung der lupösen Stellen allmählich wieder ab, so daß sie nach zwei bis drei Tagen wieder verschwunden sein kann. Die Lupusherde selbst haben sich mit Krusten von aussickerndem und an der Luft vertrocknetem Serum bedeckt, sie verwandeln sich in Borken, welche nach zwei bis drei Wochen abfallen“ (Robert Koch).

Die Schilderung Kochs wurde bald von allen Seiten bestätigt: Diesen grob sinnfälligen Veränderungen liegen folgende Veränderungen in der Gewebsstruktur zugrunde. Doutrelepont beschreibt sie folgendermaßen beim Lupus: „Am deutlichsten tritt als Erscheinung der akuten Entzündung ein teils seröses, teils serofibrinöses Exsudat und eine Durchsetzung der Cutis mit Rundzellen auf. Schon die Epidermis ist davon betroffen. Die Hautschicht ist häufig durch Anhäufung von serofibrinösem Exsudat und Leukocyten, in welchen

ich zwar selten einzelne Tuberkelbacillen, einmal nur einen Haufen davon, gefunden habe, von den tieferen Schichten abgehoben.

Das Rete Malpighi ist auch von Exsudat und Rundzellen durchsetzt, die Retezellen hyalin degeneriert und zerfallen, wodurch Hohlräume in dem Rete gebildet werden. Das Exsudat durchsetzt die ganze Cutis und dringt sogar zwischen den epitheloiden Zellen in die Tuberkelknötchen ein und drängt die Bestandteile derselben auseinander. Nach der Methode von Weigert gefärbt, zeigen die Schnitte manchmal ein feines Netzwerk von Fibrinfäden, welches in dem Rete dann um die Tuberkelknötchen und selbst in dieselben eindringt; die Gefäße der Cutis sind erweitert und mit starker Ansammlung von Rundzellen umgeben. Diese Rundzellenansammlung begleitet die Haarfollikel und Schweißdrüsen. Die Lupusknötchen selbst sind besonders an ihrer Peripherie viel stärker als sonst mit Rundzellen, welche meistens einkernig sind, während die mehrkernigen in der Zahl sehr zurücktreten, infiltriert. Diese Zellinfiltration dringt jedoch auch in die Knötchen ein und bildet gleichsam Stränge, welche die einzelnen Knötchen in viele, mehr oder weniger runde Abschnitte teilen.“

Auch die histologischen Untersuchungen Zieglers und Kromeyers ergaben dasselbe Resultat.

Die lokale Reaktion in anderen Organen, die direkter Beobachtung nicht zugänglich sind, wird in erster Linie von ihrem Aufbau beherrscht. So sehen wir auch bei tuberkulösen Lymphdrüsen Reaktion auftreten, welche vorwiegend in Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit besteht.

Die örtliche Reaktion in den erkrankten Lungenpartien ist sehr häufig auskultatorisch nachzuweisen, denn infolge der vermehrten Saftströmung um die tuberkulösen Herde sind die Rasselgeräusche vermehrt, oft werden sie überhaupt erst nach der Injektion hörbar. Der Auswurf ist ganz wesentlich vermehrt und in einer ganzen Reihe von Fällen, bei denen vor der Tuberkulinreaktion keine Bacillen im Auswurf gefunden werden konnten, wurden nach derselben reichlich Bacillen aufgefunden (siehe Jahresbericht von Möller, Kremser, Löwenstein und Kaufmann).

Romberg, Otten & Veiel haben in drei Viertel ihrer Fälle nach der Tuberkulininjektion eine Herdreaktion in den Lungenspitzen beobachtet, die sich in erster Linie durch Auftreten oder Verstärkung einer bestehenden Dämpfung dokumentierte. Diese Schallverkürzung nach der Tuberkulininjektion hält 12—36 Stunden an und wird von Romberg auf eine größere Blutfülle der erkrankten Lungenpartien zurückgeführt.

Auch anscheinend abgeheilte Tuberkuloseherde, von tuberkulösen Prozessen herrührende Narben können anschwellen und druckempfindlich werden, Fistelnarben können aufbrechen und sich wieder schließen, Lupusnarben schwellen stark an und röten sich lebhaft.

Besonders diagnostisch wertvoll sind die Reaktionen der Lymphdrüsen; häufig als Lymphosarkom gedeutete Lymphdrüsen schwellen an und röten sich nach der Injektion, um nachher viel kleiner als früher zu werden; wichtig haben sich die „Magenkrämpfe“ nach Tuberkulininjektionen erwiesen; man hört sehr oft die Klage, daß 20 Stunden nach der Injektion schwere Magenkrämpfe aufgetreten seien. In solchen Fällen handelt es sich stets um plötzliche Schwel-

lungen der Mesenterialdrüsen, die krampfartigen Schmerzen entstehen durch die Dehnung des Peritonealüberzuges der Drüsen.

Eine große Rolle in der Diagnostik kommt dem Tuberkulin in der Dermatologie zu, und zwar wieder nur in der subkutanen Anwendung; denn die kutane Reaktion sagt auch bei dem Erwachsenen gar nichts über die Natur des in Frage stehenden Krankheitsprozesses, während bei der subkutanen Anwendung das tuberkulöse Hautgebiet im ganzen Umfang als tuberkulös demaskiert wird. Insbesondere Neisser hat auf diesen wichtigen Punkt hingewiesen, und noch besonders den Vorteil der dabei möglichen Frühdiagnose betont (Klingmüller).

Merkwürdigerweise hat von den Laryngologen eigentlich nur B. Fraenkel die diagnostische Brauchbarkeit des Tuberkulins erkannt und in vollem Umfange gewürdigt. Durch die spezifische Reaktion — oft schon bei sehr geringen Dosen — läßt sich leicht die Differentialdiagnose zwischen Neoplasma, Lues und Tuberkulose machen.

Es kommt dabei im Bereich der infiltrierten Partien zu einer akuten Entzündung, auf die ein rasches Abschwellen der Infiltration folgt, im Bereich der ulzerösen Partien wird die Abstoßung stärker. Ein direktes Larynxödem, bei dem die Gefahr durch die Injektion heraufbeschworen wurde, habe ich nicht gesehen.

B. Fraenkel tritt sehr warm für eine möglichst ausgedehnte Anwendung des Tuberkulins ein, weil dadurch weitere Fortschritte in der Erkenntnis der Krankheiten der oberen Luftwege zu erwarten sind.

Im Bereiche der Abdominaltuberkulose verschafft sich die Tuberkulinreaktion erst jetzt ihren Platz. Birnbaum war der erste, der Tuberkulin systematisch zur Diagnose der Urogenitaltuberkulose verwendete; Birnbaum hat in 94 Proz. seiner Urogenitaltuberkulosen die Herdreaktion in Form von heftigen Schmerzen an den tuberkulösen Organen beobachtet und nennt das Tuberkulin in diesen diagnostisch unklaren Fällen „ein unentbehrliches Hilfsmittel" (siehe auch Franqué, Prochownik, Gräfenberg).

Bei Nierentuberkulose ist die Tuberkulininjektion die beste Ergänzung und Kontrolle des cystoskopischen Befundes.

Karo, Hock haben diesbezügliche Fälle beschrieben, letzterer hat sogar einen Fall angegeben, der trotz negativen Impfversuches durch die Tuberkulininjektion als Tuberkulose der linken Niere bezeichnet wurde; der weitere Verlauf bestätigte vollinhaltlich diese Diagnose. Verfasser bekam kürzlich einen ähnlichen Fall zur Entscheidung: Impfversuch negativ, die Bezeichnung der getrennt aufgefangenen Urinproben war verloren gegangen, der Arzt bezeichnete die linke Niere, der Patient die rechte Niere als Sitz der Erkrankung. Die Injektion ergab sehr heftige Schmerzen in der rechten Niere, Blut im Urin, die Operation zeigte eine kavernöse Tuberkulose der rechten Niere.

Bei Peritonealtuberkulose ist die Reaktion durch geringe peritoneale Reizsymptome charakterisiert, starke, krampfartige Bauchschmerzen, Brechreiz.

Bei Blasentuberkulose kommt es nach der Tuberkulininjektion häufig zu Blutungen, starkem Harndrang und manchmal vom Perineum ausstrahlenden Schmerzen.

Bei Tuberkulose der Testikel und der Epididymis beobachtet der Patient starke Schmerzen, die sehr häufig nach dem Verlaufe der Vasa deferentia entlang ziehen, sehr starke Empfindlichkeit, die auf eine häufig objektiv nachweisbare Schwellung der Samenblasen zurückzuführen sind.

In der Knochenchirurgie ist seltener eine Gelegenheit für die subkutane Tuberkulinanwendung gegeben, nur bei Erkrankungen der Gelenke. Injiziert man einem Patienten mit einem Gelenkfungus Tuberkulin — die Dosierung ist immer die gleiche — so schwillt das Gelenk an, wird heiß und schmerzhaft. Nach 48 Stunden sind die Reaktionserscheinungen wieder verschwunden, die Konfiguration des Gelenkes hat dann in der Regel außerordentlich an Umfang abgenommen.

In der Augenheilkunde spielt das Tuberkulin eine große Rolle, seit v. Hippel es systematisch für Diagnose und Therapie der Augenerkrankungen studiert hat (v. Hippel, Schieck, David, Stock, Axenfeld).

Verfasser selbst hat eine große Reihe von Augentuberkulosen mit Tuberkulin diagnostisch und therapeutisch injiziert; die Veränderungen am Auge sind nicht sehr auffallend, ich habe nie gesehen, daß frische Präzipitate oder starke Ciliarinjektion auftreten, manchmal wird die Iris ein wenig hyperämisch, manchmal die Infiltration der Sklera ein wenig deutlicher.

Ueber eine Reihe höchst auffallender Erscheinungen wird bei der Behandlung des therapeutischen Teiles der Augentuberkulose berichtet werden.

Die kutane Tuberkulinanwendung.

v. Pirquet war bei seinen Untersuchungen über die vaccinale Frühreaktion zu dem Schlusse gekommen: „Die vaccinale Frühreaktion kommt zustande zwischen der Kuhpockenlymphe und dem gegen dieselbe immunen (allergischen) Organismus. Die Frühreaktion ist bedingt durch den Zusammentritt des Vaccineerregers mit im allergischen Organismus vorhandenen Antikörpern.“ Eine Bestätigung dieser Ansicht in gewissem Sinne erbrachte Knöpfelmacher. Er fand bei subkutaner Injektion von Lymphe, daß beim Vorgeimpften die subkutane Schwellung und Rötung innerhalb 24 Stunden auftritt, während sie beim Erstimpfling erst nach 8—10 Tagen nachweisbar ist.

Als dann v. Pirquet die kutane Impfung für die Tuberkulosediagnostik empfahl, waren gewisse Bedenken gerechtfertigt, zumal die Wirkung des Tuberkulins auf die gesunde Haut von Tuberkulösen noch nicht bekannt war. Der Einwand, daß hier lediglich eine Toxinwirkung vorliegen könne, der eine spezifische Reaktion vortäusche, war von Kraus, Lusenberger & Russ experimentell begründet worden. Diese Forscher zweifelten die Spezifizität der Reaktion an, denn einerseits hatten Typhöse auf Tuberkulin, Extrakte von Typhus-, Paratyphus-, Colibacillen, andererseits Gesunde, die nie Typhus überstanden hatten, auf Extrakte von Typhusbacillen, sowohl kutan als conjunctival reagiert.

Welche Gründe sprechen nun für die Spezifizität der Reaktion?

In erster Linie mußte die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß eine nicht spezifische Komponente für die Reaktion von Bedeutung sein könne. Eine genau wie die Tuberkulinbouillon hergestellte Glyzerinbouillon wurde auf dasselbe Konzentrationsverhältnis eingedampft und dann verimpft; in keinem einzigen Falle wurde ein positiver Ausfall beobachtet. Also muß der spezifisch wirkende Körper erst durch das Wachstum des Tuberkelbacillus in der Bouillon entstehen.

Es erhebt sich nun sofort die Frage: Handelt es sich hier um Stoffwechselprodukte oder um Bestandteile der Leibessubstanz der Tuberkelbacillen.

Wolff-Eisner, Jadassohn hatten die Behauptung aufgestellt, daß alle Tuberkuline, die histologisch an Tuberkulose erinnernde Gewebsveränderungen hervorrufen, wohl notwendig noch Bacillensplitter, chemisch unveränderte Bestandteile des Bacillenleibes enthalten müßten. Pick sagt sogar ausdrücklich, daß die Knotenbildung bei der Dauerreaktion nach Tuberkulinhautimpfungen „stets durch tote, nicht propagationsfähige Bacillen erzeugt“ werde. Daels meint, „daß die Papelbildung der Spätreaktion im Sinne Stadelmanns nur den Ausdruck einer Bacillenleiberwirkung darstellt“ (zit. nach Zieler). Gegen die Versuche Klingmüllers, der nach der Filtration des Tuberkulins durch Tonzellen noch dieselben Gewebsveränderungen konstatierte, hat Jadassohn — mit unzureichenden Gründen und doch mit Recht — eingewandt, daß selbst die Filtration durch Tonzellen nicht das Vorhandensein von feinsten Protoplasmasplittern ausschließen könne.

Kennen wir doch eine Reihe von Mikroorganismen, die unsere Filter passieren (Hühnerpest, Brustseuche, Mollusc. contag. z. B.). Um diesen Einwand von Jadassohn nach Möglichkeit zu entkräften, hat A. Kraus ein von den Höchster Farbwerken auf folgende Weise dargestelltes Tuberkulin verimpft: „Die stark gewachsenen Kulturen werden durch starkes Filtrierpapier filtriert. Hierauf wird das bereits vollkommen klare Filtrat unter Druck von mehreren Atmosphären dreimal durch die Chamberlandfilterkerze geschickt“ (zit. nach Kraus). Trotzdem ergab sich dasselbe histologische Bild.

In umfassender Weise hat Zieler, ein Schüler Neissers, die Lösung dieser Frage versucht. Zuerst konstatierte er, daß die Wirkung des auf alle mögliche Weise (72 Stunden langes Zentrifugieren) von ungelösten Stoffen befreiten Tuberkulins eher zu- als abnahm. Auch im alten Kochschen Tuberkulin ließen sich keine korpuskulären Bestandteile — auch nicht mit dem Ultramikroskop — nachweisen.

War die Ansicht der obigen Autoren richtig, so mußte nach Verimpfung einer an Bacillentrümmern reichen Lymphe die Reaktion einen besonders intensiven Charakter annehmen. Deshalb verimpfte Zieler direkt Neutuberkulin (Bacillenemulsion, von der 1 ccm 5 mg trockener Bacillensubstanz repräsentiert). Aber auch bei Verwendung dieses Impfmateriales ergaben sich „durchaus keine besonders starken Reaktionen; auch waren hier Riesenzellen nicht besonders häufig, jedenfalls niemals häufiger als bei Hautimpfungen mit dem filtrierten alten Tuberkulin“. Zieler verdanken wir noch die weitere Feststellung, daß die wirksamen Stoffe nicht erst im Körper aus den Bacillen herausgelöst werden. „Es genügt vollkommen, daß zu den Hautimpfungen gelöste, chemische, aus den Tuberkelbacillen stam-

mende Substanzen verwendet werden bei völligem Ausschluß korpuskulärer, selbst unsichtbarer Bestandteile." Den Nachweis erbrachte Zieler durch Verimpfung von Dialysaten. Das Dialysat von 4 ccm Neutuberkulin und einer in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Tuberkulosekultur erzeugte in 88 bzw. 100 Proz. positive Impfungen. Es ist hiermit der Beweis geliefert, daß auch bei Abwesenheit sichtbar zu machender korpuskulärer Bacillenbestandteile, rein durch die in destilliertem Wasser löslichen Substanzen der Tuberkelbacillen die charakteristischen Impfpapeln hervorrufen werden.

Die Technik der Kutanimpfung.

Nach Alkohol-Aetherdesinfektion werden auf die Haut des Unterarmes in 8 cm Entfernung zwei Tropfen unverdünnten Alttuberkulins gebracht. Dann wird mit einem Impfbohrer nach v. Pirquet, dessen Platiniridiumspitze ausgeglüht ist, erst in der Mitte zwischen beiden Tropfen, dann in den Tropfen selbst eine Bohrung ausgeführt. Die Bohrung geschieht in der Weise, daß der Bohrer auf die Haut mit einem leichten Drucke aufgesetzt und rotiert wird.

Um das Festhalten der Tropfen zu erreichen, kann man einige sterile Watteflöckchen auf die Tropfen werfen; nach 5 Minuten kann jeder Tropfen für sich abgetrocknet werden, da schon genügend Tuberkulin resorbiert worden ist; sehr wichtig ist dabei, ängstlich zu vermeiden, daß die mittlere Kontrollstelle mit Tuberkulin benetzt wird. Löwenstein hat die einfache Impftechnik gewählt, indem er mit dem Rücken des Skalpells oder mit dem ausgeglühten Pirquet-Bohrer direkt in das Tuberkulin eintaucht, so daß an der Schneide des Meißels ein Tröpfchen hängt, der in einem mit der Schneide geführten Impfstich in die Haut gebracht wird*). Bei dieser Technik darf kein Blut fließen, nur die Epidermis soll bloßgelegt werden.

Entsteht an der Impf- oder Kontrollstelle kein Schorf, so ist die Impfung zu seicht ausgeführt worden und muß wiederholt werden.

Petruschky macht mit der Spitze der Spritzenkanüle zwei seichte Impfkreuze, auf die mittels Glasstabes eine 20-proz. Tuberkulinlösung aufgetragen wird; darunter folgt ein nicht beschicktes Impfkreuz.

Die Methoden sind hier alle nebensächlich, ein wenig schwieriger ist die Beurteilung des Impfeffektes. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsbild noch zu sehr von der traumatischen Reaktion beherrscht, deshalb soll zwar die Beobachtung nach 24 Stunden protokolliert werden, aber das definitive Ergebnis kann erst nach 48 Stunden erwartet werden. Es muß stets zur Entwickelung einer richtigen Papel kommen, die man durch Tasten wirklich fühlen kann, fleckige Rötungen bedeuten keine positive Reaktion.

v. Pirquet hat die Messung der Breite der Impfpapel angeführt, um die Empfindlichkeit des Individuums auszudrücken.

Eine Reaktion, die nicht 5 mm Durchmesser erreicht, wird nicht als positiv angesehen, vorausgesetzt, daß nicht eine deut-

*) Siehe auch Morgenroth, Kritz, Siegert, Hamann.

liche erhabene Papelbildung vorliegt. Die Erhabenheit der Papel soll man bei der Protokollierung neben dem Breitendurchmesser verzeichnen. Die Farbe der Papel ist belanglos, die von Birnbach & Achard empfohlene Farbenskala nach dem Tallquistschen Muster ist nicht brauchbar.

Um den Ausfall der Reaktion zu verstärken, empfahl Aronade für einige Zeit im Bereiche des Unterarmes eine Stauung zu erzeugen.

Die Konzentration der Tuberkulinlösung.

Nach ausgedehnten Versuchen über das Optimum der Tuberkulinkonzentration ist v. Pirquet zum unverdünnten Alttuberkulin zurückgekehrt.

Von manchen Autoren ist der Versuch gemacht worden, die Spezifizität der Reaktion durch Verwendung höherer Verdünnungen zu verfeinern. So behauptet Junker, eine 10-proz. Tuberkulinlösung sei zur Stellung der Diagnose völlig ausreichend. In der Tat sprechen seine Versuche, die an 150 Patienten angestellt sind, für eine gewisse Verläßlichkeit der Reaktion.

Auch Petruschky stimmt mit Junker überein, daß in der Mehrzahl der Fälle bei 10-proz. Tuberkulin die Reaktion eintritt; doch sind seine eigenen Angaben selbst mit reinem Tuberkulin nicht sehr ermunternd, denn von 43 offenen Tuberkulosen haben 2 gar nicht, 14 zweifelhaft reagiert.

Erlandsen in Kopenhagen vertritt sogar die Ansicht, daß eine 1-proz. Tuberkulinlösung „im Gegensatz zu v. Pirquets Reaktion mit 25—100-proz. Tuberkulin von nahezu gleich großem Werte ist, auch bei Erwachsenen". Gemeinsam mit Ellermann suchte Erlandsen den Tuberkulintitre der Tuberkulösen zu bestimmen. Die geringste Tuberkulinkonzentration, bei der eben noch eine Reaktion auftritt, in das Verhältnis zu 100 gesetzt, drückt den Titre aus. Erfolgt auf eine 1-proz. Tuberkulinlösung Reaktion, so ist der Titre 100, auf eine 2-proz. Tuberkulinlösung ist der Titre 50; je höher die Empfindlichkeit, desto höher der Titre. Einen ähnlichen Gedanken verfolgt White mit seiner volumetrischen Methodik, bei der er nicht nur die Konzentration der Lösung, sondern auch das Volumen der aufgetragenen Lösung berücksichtigt. v. Pirquet lehnt diese „Verfeinerung" ab mit der Begründung, es sei völlig gleichgültig, ob man zu einer kutanen Probe einen größeren oder kleineren Tropfen verwendet. Auch die Bedeckung mit Pflaster ist nicht zu empfehlen. Auch Lossen, Mirauer halten auf Grund eingehender Untersuchungen dafür, daß durch die Konzentration des Tuberkulins eine Unterscheidung in aktive und inaktive Tuberkulose nicht möglich sei. Nach meinen eigenen Erfahrungen kann ich v. Pirquet nur vollinhaltlich beistimmen; gewiß reagieren ungefähr 50 Proz. der Tuberkulösen schon auf eine 1-proz. Tuberkulinlösung (siehe Antikörper bei Tuberkulose, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15), aber man kann aus diesem Verhalten absolut keinen Schluß auf den klinischen Verlauf der Infektion ziehen, wie die obigen Autoren es annehmen.

Hingegen gibt es gewisse Formen, die auf geringe Tuberkulinkonzentrationen, z. B. 1 Prom. oder 1 Proz., sehr starke Reaktionen mit bullösen Papeln darbieten. Solche Fälle findet man besonders

häufig bei Skrofulösen mit besonderer Hautreizbarkeit. Bei Kindern erinnert das Aussehen der Impfpapel manchmal direkt an einen Lichen scrophulosorum.

Aber bis jetzt sind wir nicht in der Lage, aus dem Impfverlauf auf den Stand der Erkrankung einen Schluß zu ziehen, hingegen sind wir berechtigt, aus der Empfindlichkeit der Haut einen Schluß zu ziehen auf die Empfindlichkeit des Gesamtorganismus gegenüber dem Tuberkulin. Engl hat deshalb empfohlen, stets erst die Empfindlichkeit der Haut vor Einleitung einer Tuberkulinkur zu prüfen; zweifellos besteht hier ein Parallelismus. Gleichzeitig mit der Ueberempfindlichkeit des Gesamtorganismus, die man durch wiederholte Injektion kleinster Dosen von $^{2}/_{10}$ mg erhielt, sinkt auch der Tuberkulintitre. Pickert hat sehr intensive Hautreaktionen bei Anwendung einer 1-prom. Tuberkulinlösung beobachtet, nachdem die Patienten durch eine 2—3malige Tuberkulininjektion von 0,2 mg sensibilisiert worden waren.

Das histologische Bild der Impfpapel.

Bandler & Kreibich waren die ersten, die die Angaben Klingmüllers über den histologischen Bau der Tuberkulinimpfstellen nachpräften. Während Klingmüller nur die subkutane Impfung anwandte, impften Bandler & Kreibich, Kraus, Daels rein kutan. Die ersteren beiden exzidierten 5 Tage nach der Impfung einen Lupuskranken ein Stückchen der Impfpapel. „Die histologischen Veränderungen spielen sich in Form von Entzündungsherden in der Cutis und Subcutis ab und reichen bis in das Fettgewebe. Die Herde, welche meist aus einkernigen Infiltrationsstellen bestehen, sind klein, bisweilen rund, meist follikulär um die Haarfollikel oder um die Schweißdrüsen geordnet. Einzelne Herde, mehr länglich, sind im Fettgewebe, und diese enthalten epitheloide Zellen und einige Riesenzellen oder Ansätze zu Riesenzellen, die sich aber vom Langhannsschen Typus unterscheiden. Echte Tuberkel mit zentraler Verkäsung sind nicht vorhanden. Das Epithel erleidet nur geringe Veränderungen. So können wir die Veränderungen nur als an Tuberkulose erinnernd bezeichnen.“ Daels kommt zu dem Schluß: „Das sind Veränderungen, die nicht nur dem histologischen Befunde bei Tuberkulose schlechtweg gleichen, sondern genau die Struktur des Tuberkels zeigen. Diese Struktur erinnert nicht bloß an Tuberkulose, sondern deckt sich mit dem Bau des typischen Tuberkels.“ Zieler untersuchte die histologischen Wirkungen des Dialysates der Tuberkelbacillenkultur und kam zu dem Resultate, daß „herdförmige Rundzelleninfiltrate, besonders im Verlaufe der Gefäße, zum Teil mit epitheloiden Zellen auftraten, in denen sich auch typische Langhannssche Riesenzellen finden. In einer 12 Tage nach der Impfung exzidierten Impfstelle fand sich unter dem Epithel von derartigen Zellinfiltraten, von Riesenzellen umgeben, ein nekrotischer Herd „Verkäsung“ ein Bild, wie wir es auch bei heilenden tuberkulösen Prozessen finden, besonders bei den sogenannten papulonekrotischen Tuberkuliden, die in erster Linie als toxische Tuberkulosen angesehen werden. Es sind das Veränderungen, die zwar weniger charakteristisch sind als die nach Tuberkulinhautimpfungen entstehenden, aber von diesen nur graduell verschieden sind und

histologisch ebenfalls als tuberkulöse Strukturen bezeichnet werden müssen."

Verhalten der Säuglinge gegenüber der Kutanimpfung.

Wie schon aus der Morgenrothschen Arbeit hervorgeht, scheint gerade für die Diagnose der Kindertuberkulose die Kutanreaktion eine wesentliche Bereicherung zu bedeuten, denn gerade beim Säuglinge liegen die Versuchsbedingungen am besten und reinsten, da hier zwischen Infektion und Kutanimpfung nur kurze Zeit liegt.

In der Tat stimmen die Berichte aller Autoren in dem Prozentsatze positiver Reaktionen bei Säuglingen völlig überein. v. Pirquet selbst hat bei 441 Säuglingen 14, Feer bei 112 Fällen, Langstein bei 100 Fällen 1, Sperck in 109 Fällen 1, Aronade in 47 Fällen 1 positive Reaktion gefunden. Nur Engl & Bauer habe einen höheren Prozentsatz gefunden, nämlich 6:48. Doch führt v. Pirquet diesen hohen Prozentsatz positiver Reaktion auf mangelnde Asepsis bei der Impfung zurück.

Die Hautreaktion scheint ungefähr zuerst nach 8—10 Wochen Lebenszeit aufzutreten, wenigstens habe ich in der Literatur das jüngste Kind, das auf konzentriertes Tuberkulin reagierte, 10 Wochen alt gefunden. Also scheint die Empfindlichkeit für Tuberkulin überhaupt — sei es kutan oder subkutan appliziert — um die zehnte Lebenswoche aufzutreten. Nach den bekannten Versuchen Schreibers, Behrendts und Binswangers haben Säuglinge unter 8 Wochen auch auf die großen Tuberkulindosen subkutan nicht reagiert. Die Zahl der positiven Kutanreaktionen stimmt auch ungefähr mit dem Prozentsatz der Säuglinge überein, die Tuberkulose bei der Obduktion als Haupt- oder Nebenbefund aufweisen.

Nach dem ersten Lebensjahre steigt die Zahl der positiven Reaktionen rasch an. v. Pirquet hat 988 kutane Untersuchungen an Kindern nach denselben Altersgruppen zusammengestellt, wie sie von Müller, Hamburger & Sluka gewählt worden waren. Es ergibt sich ein nahezu gleicher Anstieg bis zu 90 Proz., die Zahl der positiven Reaktionen wächst also in derselben Weise wie die Häufigkeit der Tuberkulose.

Eine Ergänzung dazu ist die Tatsache, daß sich klinischer Befund und Reaktionsausfall in der Regel decken. Von 757 Kindern, die sämtlich mit 25-proz. Lösung geimpft waren,

waren klinisch tuberkulös	130,	davon gaben positive Reaktion	113
„ frei von Tuberkulose	512,	„ „ „ „	104
„ zweifelhaft	115,	„ „ „ „	56

Von den klinischen Tuberkulösen reagierten somit 87 Proz., von den klinisch Tuberkulosefreien 20 Proz. Die nicht reagierenden Tuberkulösen waren fast durchweg kachektisch oder im letzten Stadium der Miliartuberkulose.

Auch die Ergebnisse anderer Untersucher wichen von diesen Zahlen nicht ab; sie sprachen sich vielmehr viel dezidierter für klinische Brauchbarkeit aus als Pirquet selbst. Lenhartz, Detre-Deutsch, Maini, Junker, Oppenheim, Stadelmann, Petruschky, Erlandsen).

v. Pirquet hatte die Probe nur für Kinder vorgeschlagen, für Erwachsene war ihm die Reaktion doch zu fein.

Die Kontrolle der Hautimpfung durch die Obduktion.

v. Pirquet selbst verdanken wir ein sehr umfangreiches Material, das aus Kinderobduktionen gesammelt wurde. Bis zum Jahre 1911 standen 328 verwertbare Fälle zur Verfügung.

v. Pirquet hat dieselben in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Tuberkulose vorhanden			Proz.	keine Tuberkulose vorhanden		
	als Todesursache	Nebenbefund	Zus.			Proz.	Zus.
Kutane Probe negativ	23	6	29	17,7	161	98,2	190
Zuerst negativ, dann positiv, späte und sekundäre Reaktion	6	6	12	7,3	2	1,2	14
positiv	102	21	123	75,0	1	0,6	124
Zusammen	131	33	164	100,0	164	100,0	328

v. Pirquet hat also in 161 negativen und in 123 positiven Fällen ein Uebereinstimmen der Reaktion mit dem Obduktionsbefunde konstatiert.

Die 29 Fälle, in denen trotz Bestehen der Tuberkulose die Reaktion negativ ausfiel, sprechen durchaus nicht gegen die Spezifizität und die diagnostische Verläßlichkeit der Reaktion. Radziewsky hat das Material an der Breslauer Kinderklinik verarbeitet und in 39 Fällen die Spezifizität der Reaktion durch die Obduktion kontrollieren können.

Denn v. Pirquet selbst, Hamburger ganz besonders, haben nachgewiesen, daß kachektische Kinder, tuberkulöse Kinder im letzten Stadium auf Tuberkulin nicht mehr reagieren, weder eine Kutan- noch eine Stichreaktion zeigen. Dieses Ausbleiben der Reaktion bei Kachektischen wurde auch bei Erwachsenen von mehreren Seiten beobachtet und von v. Pirquet als Kachexiereaktion bezeichnet.

Aber auch dort, wo die Ernährung der Haut anscheinend irgendwie gestört ist, wie bei den akuten Exanthemen, Masern (Preisich, Grüner), Scharlach (Rolly), Pneumokokkenpneumonie (Hamburger) verschwindet eine früher positive Reaktion, um nach dem Abklingen des Exanthems wieder positiv zu werden.

Morgenroth hat über 200 kutan geimpfte Säuglinge berichtet, von denen 10 zur Obduktion kamen. Von den 190 Säuglingen hat kein einziger positiv reagiert, die 10 Fälle hingegen sämtlich stark positiv und waren auch bei der Obduktion sämtlich schwer tuberkulös.

Kritz fand unter 40 Säuglingen, die alle negativ reagiert hatten und zur Obduktion kamen, 5mal Tuberkulose. Zwei von diesen waren in den letzten 12 Tagen vor dem Tode geimpft worden, zwei waren erst gegen 10 Wochen, das letzte Kind war bereits 5 Monate alt, aber erst 14 Tage vor dem Tode geimpft worden.

Eine positive Reaktion bei fehlender Tuberkulose hat v. Pirquet nur an zwei älteren Kindern gefunden, bei denen pathologisch-anatomisch keine sicheren Anhaltspunkte für Tuberkulose sich vorfanden.

Man wird v. Pirquet Recht geben, daß eben nicht immer pathologisch-anatomisch nachweisbare Reste nach einer tuberkulösen Infektion zurückbleiben.

Die Prüfung an tuberkulösen Tieren.

Eine Reihe von Autoren haben sich bemüht, durch experimentelle Prüfung in die Fülle der Fragen eine Klärung zu bringen.

Arloing, Detre-Deutsch, Joannovics & Kapsammer, Nobecaut & Mantoux, Vallee, Schnürer und v. Pirquet prüften bei Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern und Pferden die Brauchbarkeit dieser Methoden. Vallee empfahl 1907 beide Methoden, sowohl die kutane als die conjunctivale, während v. Pirquet und Schnürer sich ablehnend verhalten; die Haut der Rinder sei zu dick, die Empfindlichkeit zu gering, um schöne Papeln zu erzeugen, nur an den Milchzitzen der Kühe läßt sich eine schöne Papel erzielen. Richter hingegen hat auf Grund seiner Untersuchungen die Ansicht vertreten, daß die Ophthalmo-, Kutan- und Vaginalreaktionen nicht imstande sind, in der Veterinärpraxis das subkutane Verfahren zu ersetzen.

Zusammenfassung:

Für die Spezifität der Reaktion sprechen folgende Gründe:

1) das histologische Bild der Impfpapel,

2) die Obduktionsergebnisse,

3) die prinzipielle Uebereinstimmung mit den durch subkutane Impfung bei Neugebornen erhaltenen Resultaten,

4) Parallelität der Alterskurven, welche die positiven Reaktionen und die Zahl der Todesfälle an Tuberkulose ausdrücken (Hamburger),

5) Uebereinstimmung mit dem klinischen Befund,

6) Analogie mit Variola und Malleus,

7) der serologische Nachweis.

Die perkutane Tuberkulinreaktion.

Schon Carl Spengler hatte zu therapeutischen Zwecken eine Einreibungsmethode vorgeschlagen, in die sorgfältig desinfizierte Haut des Unterarmes sollte das Tuberkulin in steigenden Dosen eingerieben werden.

Moro & Doganoff haben nach v. Pirquet diese Methode für die Praxis als eine diagnostisch brauchbare empfohlen. Moro hat folgende Salbe für den diagnostischen Gebrauch vorgeschrieben:

Tuberculinum Kochi 5,0,
Lanolin. anhydric. 5,0.

Die Salbe ist im Eisschranke sehr gut haltbar. Für eine einmalige Einreibung entnimmt man ein ungefähr erbsengroßes Stück; die Salbe selbst kommt in Zinntuben à 2 g in den Handel (Kronenapotheke, München, Lindwurmstraße).

Die Einreibung wird am besten mit dem Finger durch 1 Minute vorgenommen, und zwar empfiehlt Moro die Brust oder Bauchhaut, nicht die Haut des Armes, weil dort eine geringere Empfindlichkeit der Haut besteht. Nach 20—30 Stunden tritt die Reaktion auf,

die verschiedene Grade erreichen kann. Moro unterscheidet drei Formen:

1) schwache Reaktion, blasse Knötchen ohne Juckreiz,

2) mittelstarke zahlreiche rote Knötchen mit gerötetem Hof; Juckreiz gering,

3) starke Reaktion, sehr viele Knötchen bis 8 mm Durchmesser, manchmal Bläschen; Einreibungsbezirk stark gerötet, starker Juckreiz; diese Reaktionsform dauert oft 4—6 Tage.

An dem großen Material der Münchner Kinderklinik hat Moro bewiesen, daß die Perkutanreaktion spezifisch ist; aber Moro selbst hat hervorgehoben, daß trotz des großen Parallelismus mit der Kutanreaktion die Reaktion bei sicher Tuberkulösen öfters versage als die Kutanreaktion.

Kritik der Perkutanreaktion seitens anderer Autoren. Versuche beim Erwachsenen.

Ueber den praktischen Wert der Salbenreaktion liegen bereits von verschiedenen Seiten Berichte vor. Diese Berichte lauten teils günstig, teils minder günstig.

Ueber umfangreiche Untersuchungen am Kindermaterial berichteten v. Pirquet, Mayrhofer und Monti.

v. Pirquet, der sich anfangs über die Salbenprobe ablehnend äußerte, faßte sein Urteil unlängst dahin zusammen, daß bei Verreibung der Tuberkulinsalbe in die Haut fast ebensoviele positive Resultate erzielt werden, wie mit der kutanen Reaktion. „Für Aerzte und Patienten, welche die Impfung scheuen, ist sie jedenfalls wegen ihrer Unschädlichkeit der Ophthalmoreaktion vorzuziehen. Jedoch muß man auf Feinheiten, welche die kutane Reaktion bietet, verzichten."

Mayrhofer hält die Salbenprobe für die technisch einfachste und harmloseste Tuberkulinreaktion. Seine Ergebnisse stimmen mit den von Moro veröffentlichten Resultaten überein. Einmal beobachtete auch Mayrhofer den Uebergang der Knötchen in einen reizlosen, lange Zeit hindurch persistierenden Lichen scrophulosorum.

Monti, der die Reaktion an über 300 Fällen erprobte, hält die Perkutanreaktion zwar für absolut spezifisch, aber für entschieden weniger empfindlich als die kutane Impfung und die Stichreaktion. Auch er empfiehlt die Salbenreaktion für Aerzte und Patienten, welche die Impfung scheuen, als „vollkommen unschuldige, wenn auch weniger genaue Probe".

In günstigem Sinne sprach sich ferner Stheeman aus. Auch Feer und Schlossmann betonten die Brauchbarkeit der Salbenprobe in der Kinderpraxis.

Die ersten Versuche mit der Salbenreaktion am Erwachsenen wurden von Heinemann unternommen. Er stellte vergleichende Untersuchungen mit der Conjunctivalprobe an und gelangte zu dem Schlusse, daß die Salbenprobe der Tuberkulosediagnostik mindestens in dem Maße zu Hilfe kommt, wie die Ophthalmoreaktion; daß somit die Salbenreaktion als harmlose Probe der Conjunctivalreaktion in der Praxis vorzuziehen sei. Von klinisch nicht Suspekten reagierten auf Salbe (17 Proz.) und nach der Conjunctivalprobe (18 Proz.).

Emmerich verglich beim Erwachsenen das Ergebnis der perkutanen Tuberkulinreaktion mit jenem der kutanen Impfung nach v. Pirquet. Von klinisch nicht Suspekten reagierten nach v. Pirquet 37 Proz., auf Salbe 32 Proz. Darin erblickt Emmerich einen Vorteil der Salbenreaktion gegenüber der kutanen Impfung; freilich steht diesem Verhalten der Nachteil gegenüber, daß die Salbenreaktion bei progredienter Tuberkulose früher versagt als die kutane Impfung. „Da bei der Salbenreaktion auch latente Herde reagieren, ist dieselbe zu diagnostischen Zwecken beim Erwachsenen nur im beschränkten Maße zu verwerten."

Durchweg günstig äußerten sich ferner Wideröe, Lejenne und Aronade.

Im strikten Gegensatz dazu steht eine Publikation von Kanitz aus der Klausenburger ungarischen dermatologischen Klinik über die perkutane Tuberkulinreaktion. Dieser Autor spricht der Salbenreaktion jeden diagnostischen Wert ab, ja er kann in der positiven Salbenprobe nicht einmal eine für di

tuberkulöse Affektion charakteristische, streng spezifische Reaktion erblicken. Letzteres schließt Kanitz aus dem Umstande, daß in 11 Proz. der Fälle bei „klinisch nicht Suspekten" die Reaktion positiv verlief. Dazu ist zu bemerken, daß die von Kanitz gefundene Prozentzahl für die positive Reaktion bei „klinisch tuberkulosefreien" Menschen die kleinste (günstigste) ist, die bisher verzeichnet wurde. (Monti und Verfasser am Kindermaterial 34 Proz. resp. 12,5 Proz., Heinemann & Emmerich beim Erwachsenen 17 Proz. resp. 32 Proz.) Alle diese Unstimmigkeiten erklärt Moro damit, daß Kanitz als Stelle der Einreibung „oft" die Haut des Unterarmes wählte. Moro selbst sagt, daß die Salbenprobe gegenüber der kutanen Impfung keine Vorteile prinzipieller Art besitzt; höchstens konnte geltend gemacht werden, daß die Manipulation des Impfens wegfällt; ein Nachteil gegenüber der Kutanimpfung besteht darin, daß stärkere Reaktionen ziemlich heftig jucken, das bei skrofulösen Kindern die Tendenz hat, sich über den ganzen Körper auszubreiten und daß es häufiger zu einem allgemeinen, flüchtigen Exanthem kommt als bei der Kutanimpfung (Moro).

Moro hat bei diesen Versuchen eine sehr interessante Beobachtung gemácht, die nicht vergessen zu werden verdient; in zwei Fällen trat nämlich genau auf der symmetrischen Stelle des ungeimpften Armes genau dieselbe Reáktion auf, wie auf dem wirklich geimpften; wenn man diese Erscheinung öfters beobachten könnte, so könnte man von einer „sympathischen" Reaktion sprechen.

Der negative Ausfall der Reaktion spricht also nicht gegen das Vorhandensein einer Tuberkulose, der positive Ausfall der Reaktion hat die schon bei der Kutanreaktion besprochene Dignität.

Lautier hat die Reaktion ein wenig modifiziert, indem er auf gereinigte Haut einen mit 1 Proz. Tuberkulinlösung getränkten Wattebausch auflegt, mit Guttapercha befestigt und durch einen Verband deckt. Nach 24 Stunden wird der Verband abgenommen, die Haut zeigt eine entzündliche Rötung. v. Pirquet hat aber nur in Fällen von besonderer hoher Empfindlichkeit positive Reaktionen beobachtet.

Lignières & Berger rasieren die Haut und reiben dann das Tuberkulin ein; bei Tieren haben sie gute Resultate erzielt.

Die Stichreaktion.

Schon Epstein (1892) hat auf die Infiltrate hingewiesen, die bei der Tuberkulinbehandlung stets an der Einstichstelle auftraten; Escherich und B. Schick haben diese Infiltrate als eine spezifische Reaktion gedeutet; später hat ihr Escherich den Namen „Stich"-reaktion gegeben.

Erst Hamburger erkannte die praktische Bedeutung der Stichreaktion für die Diagnose der Tuberkulose; er wies nach, daß die Reaktion viel feiner und verläßlicher sei als die Kutan- und die Fieberreaktion; daß es sich hier um eine äußerst empfindliche Lokalreaktion handle, konnte Reuschl in vollem Umfange bestätigen; insbesondere leistete ihm diese Methode zur Kontrolle der Kutanimpfung wertvolle Dienste. Auch Nothmann hat an dem Kölner Material die Ueberlegenheit der Stichreaktion dargetan. Die Technik ist eine sehr einfache; es wird stets nur eīn sehr geringes Flüssigkeitsquantum injiziert, 0,1 ccm, und zwar beginnt man mit einer Tuberkulinverdünnung 1:1000; tritt binnen 48 Stunden auf diese Dosis keine Reaktion ein, so injiziert man 0,1 ccm einer 1-proz. Tuberkulinlösung.

Nach 48 Stunden bildet sich in der Regel dort, wo die Nadelspitze deponiert war (Depotreaktion Hamburger) ein Infiltrat von wechselnder Größe aus, das manchmal Handtellergröße erreichen kann. Hamburger protokolliert dabei die Größe des Infiltrates in

Millimeter und die Intensität der Entzündungserscheinungen. Jetzt macht Hamburger erst die kutane Reaktion mit konzentriertem Tuberkulin: und erst wenn diese negativ ausfällt, injiziert er 0,1 ccm einer 1-proz. Tuberkulinlösung, da durch die vorausgehende Kutanreaktion schon eine zu hohe Empfindlichkeit ausgeschlossen ist.

Bei Erwachsenen ist die Stichreaktion wohl mit derselben Vorsicht für diagnostische Zwecke zu erwarten wie die Kutanreaktion, schon deswegen, weil sie noch empfindlicher die biologische Tuberkulose anzeigt; trotzdem hat sich in der Praxis gerade die Stichreaktion für diagnostische Zwecke sehr wertvoll erwiesen.

Hamburger, Reuschel, Nothmann haben am Unterarm injiziert, Tedeschi empfiehlt die äußere Fläche der Ohrmuschel (Auricularreaktion), weil in dem straff anliegenden, fettarmen Unterhautzellgewebe die Reaktion sich sehr gut beurteilen läßt. Monti lehnt diese Methode ab, weil das Verfahren sehr schmerzhaft ist und manchmal zu Drüsenschwellungen führt.

Die Intrakutanreaktion.

Mendel hat zuerst darauf hingewiesen, daß auch in den oberen Schichten der Cutis auf Tuberkulininjektion eine spezifische Reaktion zustande kommt. Mantoux hat unabhängig von dieser Angabe Mendels diese Methode auf ihre Brauchbarkeit in der Praxis geprüft und dieselbe sehr eindringlich empfohlen.

Es genügt eine Tuberkulinverdünnung von 1:5000; verwendet man stärkere Konzentrationen, so kann es leicht zu umschriebenen Nekrosen der Haut kommen. Von der Verdünnung 1:5000 spritzt man nur 0,05 ccm, höchstens 0,1 ccm in die Haut ein. Man hebt eine Hautfalte, am besten an der Streckseite des Vorderarmes auf und sticht die kurzgeschliffene Nadel parallel zur Haut ein. An der Einstichstelle entsteht sofort von der Injektionsflüssigkeit gebildet eine kleine weiße Quaddel, an der man die Hautporen leicht sehen kann. Die positive Reaktion zeigt sich schon nach 8 Stunden; es tritt eine Rötung und Schwellung der Stichstelle ein, die nach 30 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Nach 48 Stunden beginnt die Rückbildung; oft kann man noch nach Monaten die Stelle der Reaktion erkennen, denn sehr häufig entwickelt sich an der Stichstelle eine bräunliche Pigmentierung. Die Intensität der Reaktion schwankt außerordentlich, manchmal kommt es direkt zu bullösen Papeln.

Fieber tritt nur sehr selten auf, Monti hat unter 374 Fällen nur zweimal Fieber beobachtet.

Im allgemeinen geht die Kutan- und Intrakutanreaktion parallel; jedenfalls scheint die Intrakutanreaktion bei Kindern noch häufiger positiv auszufallen als die Kutanreaktion. Monti hat in einer Tabelle die bisherigen vergleichenden Resultate gegenübergestellt:

Zahl der Fälle		Gleichsinnige Reaktion	Kutan negativ und intrakutan positiv	Widersprechende Resultate (Proz.)
Mantoux	160	126	34	21
Aptekmaut	182	159	23	12,6
Macé de Lepinay	150	143	7	4,6
Monti	374	345	29	7,7

Römer & Joseph haben nun versucht, aus der Empfindlichkeit des tuberkulösen Meerschweinchens gegenüber diesem Applikationsmodus Schlußfolgerungen auf den Stand der Tuberkuloseerkrankung abzuleiten. In der Tat sprechen ihre Versuche dafür, daß die Empfindlichkeit eine um so höhere ist, je weiter die Krankheit vorgeschritten ist. Beim Menschen jedoch hat Monti in einer großen Versuchsreihe nachgewiesen, daß weder die Intensität der Reaktion noch die Empfindlichkeit einen Schluß auf die Prognose gestatten.

In der Praxis ist die Kutanimpfung jedenfalls vorzuziehen; die Intrakutanreaktion ist ja noch empfindlicher und zuweilen recht schmerzhaft.

Die Conjunctivalreaktion.

Es war ein glücklicher Gedanke von Wolff-Eisner, die Bindehaut zur Reaktionsprüfung heranzuziehen, da dieselbe ja eine viel größere Resorptionskraft besitzt wie die unverletzte Cutis. Calmette hatte später, unabhängig von Wolff-Eisner, dieselbe Beobachtung gemacht, daß die „Ophthalmoreaktion" als eine sehr brauchbare Methode diagnostisch in der Praxis Eingang finden müßte. Wolff-Eisner hat vor längerer Zeit Berichte über 3000, Calmette über 10000 Fälle veröffentlicht, so daß schon jetzt ausreichende Erfahrung über die klinische Verwertbarkeit vorliegt.

Die Technik der Reaktion.

Hier sei vorausgeschickt, daß unter keinen Umständen diese Art der Tuberkulinanwendung bei Augenerkrankungen irgendwelcher Art am Platze ist; es ist völlig gleichgültig, ob eine Erkrankung noch vorhanden oder schon abgeheilt ist, in keinem Falle eines Augenleidens darf zu der konjunktivalen Reaktion gegriffen werden.

Ursprünglich haben Calmette, Wolff-Eisner eigene Tuberkulinpräparate in Handel gebracht, die durch Wiederauflösen des Alkoholniederschlages aus dem Tuberkulin gewonnen waren, Tuberkulin-Test Calmette; Wolff-Eisner hat das Tuberkulin aus dem Hamburger Laboratorium Ruete-Enoch empfohlen. Die Höchster Farbwerke haben ebenfalls ein „Test" eingeführt, das sich als völlig ungeeignet erwiesen hat.

Wolff-Eisner und Calmette, sowie sämtliche Nachprüfer stimmen jetzt darin überein, daß man für die Ersteinträufelung nur eine 1-proz. Lösung des im Handel befindlichen Alttuberkulins verwenden darf. Am besten stellt man sich stets die Lösung frisch vor dem Gebrauche her, es ist die sicherste Garantie der Brauchbarkeit; die Konservierung, welche man durch Ansetzen der Verdünnung mit einem 0,5-proz. Karbolwasser erzielt, gewährt nur eine bedingte Garantie der Keimfreiheit.

Die Einträufelung wird in der Weise vorgenommen, daß man das Unterlid abzieht und einen Tropfen mittels einer Augenpipette in die Bindehauthöhle hereinfallen läßt. Ein Verband ist überflüssig.

Die Reaktion setzt gewöhnlich nach 10—12 Stunden ein und erreicht nach 24 Stunden den Höhepunkt der Erscheinungen, die aber durch 2—3 Tage, manchmal noch länger anhalten. Wolff-Eisner hat in der letzten Zeit eine Tuberkulinsalbe angegeben, die aus einer 2-proz. Tuberkulin-Vaselinemischung besteht. Wolff-

Eisner rühmt dieser Mischung den Vorzug der Haltbarkeit nach, aber es ist ganz unmöglich, eine solche Mischung steril zu halten; weiter ist die Dosierung doch eine ungenaue, deshalb halte ich die alte Tropfmethode für die bessere.

Wolff-Eisner gibt dafür folgende Gebrauchsanweisung: „Man bringt mit einem sterilen Glasstab eine erbsengroße Menge der Tuberkulinsalbe in den Conjunctivalsack, indem man die Salbe in das abgezogene untere Lid einstreicht und die Lidspalte durch Abziehen des unteren Lides mit dem Finger ungefähr eine Minute geöffnet hält."

Die Erscheinungen wurden von Wolff-Eisner in drei Grade unterschieden:

1) Schwache Reaktion, Rötung und Schwellung der Caruncula und Conjunctiva palpebrarum.

2) Hervortreten der Follikel, stärkere Schwellung und Rötung der Lidconjunctiva sowie beginnende Schwellung und Rötung der Conjunctiva bulbi.

3) Chemosis, starke eitrige Sekretion, die Conjunctiva zeigt Ekchymosen.

Diese starken Reaktionen sind natürlich leicht zu konstatieren, bei den Reaktionen ersten Grades muß das Augenmerk besonders auf die Caruncula und die Plica semilunaris gerichtet werden.

Ein Vorteil der Conjunctivalreaktion ist der, daß ein großer Prozentsatz bereits auf die erste Instillation reagiert. Ueber den Wert der Wiederholung der Instillation am selben Auge gehen die Ansichten sehr auseinander. Wolff-Eisner selbst gibt zu, „daß bei der wiederholten Einträufelung von Tuberkulin in die Conjunctiva eine große Anzahl von klinisch Gesunden reagiert und daß die Ergebnisse der Reinstillation im großen und ganzen den Ergebnissen der v. Pirquet-Probe gleichzusetzen sind; die Reinstillation ist also auch eine spezifische Tuberkulinreaktion."

Der absolut Tuberkulosefreie reagiert auch auf viermalige Einträufelung steigender Dosen (1—4 Proz. Tuberkulin) am selben Auge nicht positiv. Trotzdem lehnt Wolff-Eisner die Reinstillation am selben Auge ab, da ihm dieselbe nicht unbedenklich erscheint.

Klieneberger, Cohn haben die Reinstillation am selben Auge als nicht mehr spezifisch bezeichnet, weil analog den Erfahrungen am gesunden Tiere eine Sensibilisierung der Conjunctiva eintritt, derzufolge auch bei klinisch Gesunden eine positive Reaktion auftreten müsse. Diese Auffassung erscheint deshalb unrichtig, weil eine derartige Umstimmung des Organismus mindestens 6 Tage beansprucht, während die Reinstillation in der Regel schon am dritten Tage vorgenommen wird. Auch beweisen Versuche an Neugeborenen, daß trotz wiederholter Instillationen die Reaktion doch bei Tuberkulosefreiheit nicht eintritt.

Wolff-Eisner faßt die Vorzüge der Conjunctivalreaktion in folgendem zusammen:

1) Bei der spezifischen Diagnostik und Therapie muß das Auftreten von Reaktionen am Krankheitsherd unter allen Umständen vermieden werden, weil Herdreaktionen zur Propagation führen können und eine Beherrschung der Herdreaktion therapeutisch nicht sicher möglich ist.

2) Der Vorzug der Conjunctivalreaktion besteht neben ihrer klinischen Bedeutung, nur bei a k t i v e r T u b e r k u l o s e einen posi

tiven Ausschlag zu geben, darin, daß bei sachgemäßer Ausführung eine Herdreaktion vermieden wird.

3) In der Ophthalmologie hat die Conjunctivalreaktion nur eine geringe Bedeutung, weil das Material zum Teil unter die Kontraindikationen fällt und weil eine auf die Conjunctiva beschränkte Reaktion keine Lokalisationsdiagnose gestattet, also nichts für das Vorhandensein einer Tuberkulose im Auge beweist. Speziell für den Ophthalmologen kommen, entgegen den Indikationen der Conjunctivalreaktion, als beweisend nur Herdreaktionen am inneren Auge in Betracht. Diese lassen sich am einfachsten durch wiederholtes Instillieren kleinster Tuberkulinmengen erzeugen, .wodurch die Herdreaktion leichter zu beherrschen ist, als eine nach einer subkutanen Tuberkulininjektion auftretende Herdreaktion.

Lüdke, Fehrenfeld, Bandelier und besonders Röpke teilen die Anschauung Wolff-Eisners, daß eine positive Conjunctivalreaktion stets eine aktive, fortschreitende Tuberkuloseerkrankung bedeute, nicht, sondern weisen der Conjunctivalreaktion eine bedeutend geringere Brauchbarkeit zu; es ist biologisch kein Grund vorhanden, daß die Conjunctivalreaktion ein anderer Prozeß sei als die kutane oder subkutane Reaktion.

Dagegen wird von allen Seiten anerkannt, daß eine schädliche Wirkung auf den Gesamtorganismus ausgeschlossen ist, nie wurde Fieber oder eine Herdreaktion beobachtet. Allerdings halte ich das letztere Moment nicht für einen Vor-, sondern für einen Nachteil, da ich weder für die Diagnose noch für die Therapie auf die Herdreaktion, deren mächtiger Einfluß auf den Verlauf des Tuberkuloseprozesses schon aus dem histologischen Bild der Reaktion hervorgeht, verzichten möchte.

Hingegen ist die Möglichkeit schwerer Augenerkrankungen im Anschluß an die Conjunctivalreaktion sichergestellt. Vor allem kann der Reizzustand sehr lästige Formen annehmen. Aber auch sehr ernste Folgeerscheinungen sind von den Augenärzten beschrieben worden (siehe Fehrenfeld, Wiens & Günther, Römer, Kalt, Schrumpf). Hingegen hat Löhlein aus der Greifswalder Augenklinik sehr günstige Erfolge bei Einhaltung aller Kautelen beschrieben.

Genau wie die kutanen Impfstellen bei manchen Personen nach Tuberkulininjektionen aufflammen können, so hat auch M. Wolff als erster das Auftreten von starken Conjunctivitiden, die allerdings nur kurze Zeit gedauert haben, an früher einmal tuberkulinisierten Augen beobachtet; ja in einzelnen Fällen — geben Bandelier & Röpke an — mußte wegen dieser heftigen Conjunctivalreaktionen nach jeder Tuberkulininjektion die Behandlung abgebrochen werden. Wolff-Eisners Auffassung, daß in einem solchen Wiederaufflammen der Conjunctivalreaktion ein „Dossierungsmesser für die anzuwendenden Dosen“ gegeben sei, dürfte von wenigen geteilt werden.

Wenn wir resumieren, so müssen wir die Wichtigkeit der Entdeckung Wolff-Eisners unbedingt anerkennen, aber für die humane Praxis sind die Kutanmethoden sämtlich vorzuziehen.

Andere Schleimhautreaktionen.

Die Wolff-Eisnersche Beobachtung hat verschiedene Forscher angeregt, denen wir folgende Vorschläge verdanken:

1) Die Rhinoreaktion von Lafitte, Dupont & Molinier, welche noch am ehesten ernst genommen werden kann.

Ein in einer 1-proz. Tuberkulinlösung getränkter Wattebausch wird durch 15 Minuten an die untere Muschel oder an das Septum gepreßt. Nach 20 Stunden soll Hyperämie und Sekretion vorhanden sein. v. Pirquet betont den Vorteil, daß der Patient nichts von dem Ausfall der Reaktion bemerkt.

2) Die Urethralreaktion wurde von Oppenheim vorgeschlagen und von Pagano studiert.

3) Die Analreaktion. Die rectale Anwendung von Tuberkulin wurde von Rutemann & Lissauer empfohlen. Ersterer verwendet hohe Eingießungen, während Lissauer die Einfüllung in Glyzerinsuppositorien für zweckentsprechender hält. Es dürfte sehr schwer werden, besondere Vorteile für die Methodik ausfindig zu machen. Beide Autoren legen aber nicht auf die Schleimhautreaktion, sondern auf die Temperatursteigerung Schwergewicht.

4) Die Vaginalreaktion wurde in der Veterinärpraxis von Schnürer angewendet, doch hat Richter sie als unbrauchbar abgelehnt.

5) An dieser Stelle seien auch die Versuche von Jacob, Kapralik & v. Schrötter, Levin erwähnt, das Tuberkulin durch Inhalation zur Resorption zu bringen.

Kapralik & v. Schrötter brachten das Tuberkulin in fein verteiltem Zustande durch den Inhalationsapparat nach Bulling zur Inhalation und fanden, daß ungefähr 30 mg zur Erzielung einer Reaktion notwendig sei.

Da aber eine Dosierung nach dieser Methode ganz ausgeschlossen ist, so sind derartige Angaben wohl nicht von Wert; auffällig ist die Beobachtung dieser Autoren, daß eine merkwürdige Form von Dyspnoë nach den Tuberkulininhalationen auftrete, die die Verfasser auf eine direkt toxische Wirkung des Tuberkulins auf die Vagusendigungen in der Bronchialschleimhaut zurückführen.

Die innerliche Verabreichung des Tuberkulins.

Koch selbst hat ausdrücklich hervorgehoben, daß die spezifische Substanz im Tuberkulin durch die Pepsinwirkung des Magensaftes zerstört wurde. Trotzdem wurde die innerliche Verabreichung zu diagnostischen Zwecken empfohlen. Freymuth ist seit langem ein Verfechter der innerlichen Anwendung und in letzterer Zeit haben sich Calmette & Breton dafür erklärt.

Diese Autoren schreiben dem per os verabreichten Tuberkulin eine hohe Giftwirkung zu, ganz besonders empfindlich erwiesen sich junge Meerschweinchen. Um diese Angaben von Freymuth zu entkräften, haben Löwenstein, Huyss, Köhler und andere Autoren solche Versuche angestellt, bei denen von 100 mg bis 2,0 g reinen Tuberkulins bei Gesunden und Tuberkulösen in einer Dosis verfüttert wurden, ohne daß auch nur eine einzige Reaktion beobachtet worden wäre. Pfeiffer und seine Schüler, Löwenstein und Pick, haben die Verdauungsversuche nochmals aufgenommen und übereinstimmend gefunden, daß Pepsin-Salzsäure, Trypsin-Soda und auch Erepsin (Pfeiffer) das Tuberkulin zerstören.

Krause hat das Neutuberkulin in Gelatinekapseln abfüllen lassen und verwendet es als Medikament in allen Fällen, in denen er die subkutane Behandlung nicht durchführen kann. Sein „Phthisoremid" hat aber noch wenig Eingang in die Praxis gefunden.

Möller hat „Tuberoid"kapseln eingeführt, in denen mehrere Heilprinzipien vorhanden sind: Neu-Tuberkulin, Blindschleichentuberkulosebacillen und ameisensaurer Kalk.

Latham & Inman halten auch den intestinalen Weg für den richtigen und verabreichen auf nüchternen Magen $^1/_{200}$ mg T. R. und 10 ccm normales Pferdeserum.

Das „Tuberkuloalbumin", ein völliges Reklamepräparat rätselhafter Zusammensetzung, sei hier nur erwähnt.

Verfasser hat 3 ccm reines Tuberkulin in Bouillon ohne die geringsten Reaktionserscheinungen vertragen; offene Tuberkulosen, die auf 100 und 500 mg Tuberkulin auf dieselbe Weise verabreicht kein Symptom geboten haben, haben auf subkutane Applikation von $^2/_{10}$ mg eine kräftige Fieberreaktion gezeigt.

Die Tuberkulintherapie.

Die Herstellung der Verdünnungen.

Das Tuberkulin wird am besten in 1-ccm-Fläschchen abgegeben. Die Herstellung der Verdünnungen geschieht am besten mit einer 1-ccm-Pipette (in $^1/_{100}$ geteilt) oder mit einer gut kalibrierten Spritze.

Röpke saugt mit einer Platin-Iridium-Kanüle in eine gut kalibrierte Glasspritze 0,1 ccm reines Tuberkulin und dann 0,9 ccm Karbollösung auf, so daß er eine Stammlösung erhält, von der 0,1 ccm = 10 mg ist und die für jede weitere Verdünnung verwendet werden kann. Man kann diese Lösungen einfach in sterilem Reagenzröhrchen herstellen und auch noch nach der Herstellung aufkochen. Ruppels Angabe, daß durch das Erhitzen der höheren Verdünnungen spezifisch wirksame Substanzen des Alttuberkulins zugrunde gehen, ist von allen Tuberkulin-Therapeuten als unrichtig widerlegt worden.

Die Verdünnungen werden dann sorgfältig mit Etiketten versehen im Kühlschrank aufbewahrt; auch das Licht schadet dem Tuberkulin nicht, wie Löwenstein in eigenen Versuchen nachgewiesen hat, selbst bei wochenlanger Belichtung trat keine Abschwächung ein. Dieses Verdünnungssystem ermöglicht es, jede Dosis in Bruchteilen eines Kubikzentimeters einzuspritzen; die anderen Vorschläge sind deshalb völlig überflüssig. (Sahli, Neumann.)

Am besten ist es, an einem bestimmten Tag sämtliche Patienten mit jedesmal frisch hergestellten Verdünnungen zu spritzen, so daß ein Irrtum ausgeschlossen ist.

Die Injektionen werden am besten zwischen den Schulterblättern in der Höhe des Angulus vorgenommen, bei Bettlägerigen, wo die Stichreaktion beim Liegen schmerzt, empfiehlt es sich, in der Infraclaviculargegend die Injektion vorzunehmen. In der ambulanten Praxis habe ich die oberste Partie des linken Oberarmes gewählt.

Die therapeutischen Injektionen sollen am besten morgens, die diagnostischen abends vorgenommen werden; denn bei den therapeutischen Injektionen tritt die Reaktion schon früher auf, nach ca.

12 Stunden, während bei den diagnostischen Injektionen die Inkubationsdauer der Reaktion wenigstens 20 Stunden beträgt. Der Patient soll möglichst Ruhe einhalten, weil körperliche Bewegung das Zustandekommen der Reaktion fördert. Die Temperatur soll 3-stündlich gemessen werden, tritt Fieber während der Nacht ein, soll ebenfalls gemessen werden.

Als positiv gilt die Reaktion nach Robert Koch, bei der die erreichte Temperatur einen halben Grad über die gewöhnliche Durchschnittstemperatur steigt. Es müssen aber auch geringere Temperatursteigerungen die Reaktionserscheinungen im tuberkulösen Herd sowie die subjektiven Beschwerden berücksichtigt werden.

Die Dosierung des Alt-Tuberkulins zu therapeutischen Zwecken.

Zweifellos müssen wir ein verschiedenes Verfahren einschlagen, je nach dem Sitze der Tuberkulose; wir wissen, daß wir bei einer Lungentuberkulose mit ausgebreiteten Zerfallsprozessen nicht plötzlich zu große Dosen Tuberkulin injizieren dürfen, weil wir sonst eine zu rasche Einschmelzung des infiltrierten Gewebes bekommen; hingegen wissen wir, daß bei Drüsen-, Augen-, Knochen-, Hauttuberkulose, bei denen die Lunge oft nur wenig erkrankt ist, recht dreist vorgehen können, ja sogar müssen, um das möglichst beste Resultat zu erzielen.

Da die Lungentuberkulose das größte Gebiet für die Anwendung des Tuberkulins gewährleistet, sei die Behandlung der Lungentuberkulose vorangestellt.

Die Dosierung bei Lungentuberkulose.

Hier standen sich zwei Meinungen lange Zeit gegenüber, ohne daß die reichlich vorhandene Literatur irgendeine Klärung gebracht hätte. Eine Reihe von Autoren wie Sahli, Schrötter, Denys, Wolff-Eisner, Turban, Beranek vertraten die Anschauung, daß die Behandlung nur mit minimalsten Dosen von Tuberkulin durchgeführt werden dürfe; diese Autoren begannen die Behandlung mit 0,000001 mg und erreichten natürlich nie eine Immunität gegen 1 mg Tuberkulin. Im Gegenteil, gerade ein dem beabsichtigten entgegengesetztes Resultat wurde erreicht. Löwenstein hat nachgewiesen, daß durch fortgesetzte Verabreichung minimalster Dosen der tuberkulöse Organismus überempfindlich wird. Diese Therapie vermag keine Immunität, sondern nur Ueberempfindlichkeit zu erzeugen. Rolly, Turban haben diese Beobachtungen vollinhaltlich bestätigt, letzterer erreichte nicht einmal eine Immunität gegen $^{1}/_{10}$ mg. Diese Autoren haben deshalb von einer „kumulierenden Wirkung“ des Tuberkulins gesprochen. Löwenstein hat diese Auffassung einer kumulierenden Wirkung längst ad absurdum geführt, und zwar mit folgender Begründung:

1) Tritt die Kumulation nur bei fortgesetzter Darreichung kleinster Dosen auf. Bei Injektion größerer Dosen kommt sie nicht zur Beobachtung.

2) Hält dieses Stadium der Ueberempfindlichkeit jahrelang an; es ist natürlich ausgeschlossen, daß so kleine Mengen Tuberkulin jahrelang im Organismus nach Abbruch der Kur aufgespeichert bleiben.

Angesichts dieser einfachen Tatsachen muß diese Anschauung doch endlich aufgegeben werden.

Escherich hat dieses Stadium der Ueberempfindlichkeit im teleologischen Sinne gedeutet und deshalb die Reaktionsfähigkeit stets wach halten bzw. steigern wollen; durch seine „anaphylaktisierende Behandlung“ mit gleichbleibenden minimalsten Dosen sollte die Ueberempfindlichkeit gesteigert werden, da Escherich sie als den Ausdruck der Wehrfähigkeit des Organismus gegenüber der Tuberkulose ansah. Die Erfolge, wie ich sie Gelegenheit hatte zu sehen, scheinen nicht für die Richtigkeit dieser Anschauung zu sprechen; vielmehr scheint die Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin auch mit einer veränderten Resistenz gegenüber den Bacillen verbunden zu sein, denn ein derartig behandeltes Kind bekam im Verlaufe der Behandlung sieben neue Lokalisationen der Tuberkulose, ein Erfolg, den man bei der üblichen Methodik glücklicherweise nie zu beobachten Gelegenheit hat.

Die Größe der Anfangsdosis war außerordentlich lange ein Gegenstand der heftigsten Diskussion, jetzt indessen ist man dazu gekommen, die Verwendung von Millionenfachverdünnungen endgültig aufzugeben, kein ernst zu nehmender Arzt wird sich mehr dieser homöopathischen Behandlungsweise anschließen.

Die Anfangsdosis für die Behandlung der Lungentuberkulose schwankt zwischen 0,002—0,2 mg Alt-Tuberkulin.

Noch geringere Dosen führen, wie schon oben erwähnt, zu keinem therapeutischen Effekt.

Engl, Saathoff, Erlandsen haben auf Grund ihrer Versuche angenommen, daß die Empfindlichkeit der Haut völlig parallel geht mit der Empfindlichkeit des Gesamtorganismus; deshalb sollte man den Tuberkulintitre eines jeden Menschen vor Einleitung der Behandlung feststellen. Erfolgt schon auf eine 1-proz. Tuberkulinlösung eine sofortige Reaktion der Haut, so muß man bereits mit 0,02 mg Tuberkulin beginnen, erweist sich die Haut als nicht so empfindlich, so könnte man mit stärkeren Dosen beginnen. Indessen ist die Empfindlichkeit der Haut sowie die des tuberkulösen Herdes und die Empfindlichkeit des Organismus durchaus nicht ohne weiteres zu identifizieren, vielmehr kann starke Kutanempfindlichkeit ohne Allgemeinempfindlichkeit und starke Allgemeinempfindlichkeit ohne Kutanempfindlichkeit vorkommen.

Deshalb kann die Dosis von 0,02—0,2 mg empfohlen werden und zwar bei schweren Zerfallsprozessen, bei Larynxphthisen, bei schwachen, in elendem Ernährungszustande befindlichen Personen 0,02—0,05 mg; bei Personen, deren Tuberkulose schon lange sichergestellt ist und bei denen man eine gewisse Tuberkulinresistenz vermutet, kann man ohne weiteres mit 0,2 mg anfangen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, insbesondere bei hysterischen Personen, pflege ich eine Injectio vacua als erste Probe auf die Verläßlichkeit der Angaben der Patienten vorzunehmen; insbesondere bei der ambulatorischen Behandlung, bei der die subjektiv gefärbten Berichte der Patienten doch nicht vernachlässigt werden dürfen, orientiert die Injectio vacua rasch über die Vertrauenswürdigkeit des Patienten. Die Beschwerden nach der Injectio vacua führen zu einer Wiederholung derselben und in letzter Folge zu einer Ab-

lehnung, falls der Patient ständig über Beschwerden nach der Injektion klagt.

In der Mehrzahl der Fälle kann man aber doch sich an ein gewisses Schema halten, wobei natürlich die Individualität des Menschen und der Krankheitsprozeß strenge berücksichtigt werden muß.

Hat der Patient auf die erste Injektion eine leichte Temperatursteigerung, Mattigkeit, Ziehen in den Knochen, Kopfschmerzen, so soll die nächste Injektion erst nach 7 Tagen mit derselben Dosis vorgenommen werden. Ein Heruntergehen mit der Tuberkulindosis empfiehlt sich vorderhand nicht, weil man sonst Gefahr läuft, die Patienten künstlich überempfindlich zu machen.

Hat der Patient nicht reagiert, vielleicht nur etwas mehr Husten und Auswurf, so kann man ruhig steigen mit der Dosis, und zwar am fünften Tage um einen, ja sogar 0,2 ccm derselben Lösung. Solange man bei der Lösung IV und III ist, kann man sogar zwei Injektionen in der Woche geben; allerdings müssen sämtliche Zeichen der Allgemein-, der Stich- und der Herdreaktion verschwunden sein, bevor man eine neue Injektion gibt. Handelt es sich um Milligramm, bzw. 10 mg in jedem Teilstrich, wie es die Lösung II und I enthält, so soll man größere Pausen zwischen den einzelnen Injektionen machen; 8 bis 10 Tage, ja, wenn heftige Allgemeinreaktionen eingetreten sind, soll man wenigstens 20 Tage mit der Injektion warten.

Ueberhaupt muß der Patient ständig unter ärztlicher Kontrolle sein, so daß auf jedes einzelne Symptom geachtet werden kann.

Bekommt der Patient Herzbeschwerden während der Kur, so empfiehlt sich statt des Alttuberkulins die Bacillenemulsion zu verwenden.

Das Gewicht des Patienten soll alle 8 Tage erhoben werden; durch Versuche hat Löwenstein festgestellt, daß bei Schwerkranken innerhalb von 2 Tagen ein Gewichtsverlust von 400—800 g auch ohne Fieber einzutreten pflegt. Im Verlauf der nächsten fünf Tage ist dieser Verlust in der Regel wieder eingeholt; immerhin beweist dieser Versuch, daß bei solchen Fällen Pausen von 8—10 Tagen notwendig sind. Hier verdient noch ein Umstand ganz besondere Erwähnung. Bei Frauen soll keine Injektion vorgenommen werden, wenn die Menstruation bevorsteht; während der sechs Tage vor und sechs Tage nach der Menstruation sollen die Injektionen unterbrochen werden; denn es kann im Anschluß an die Injektion zu einer vorzeitigen Menstruation kommen, andererseits ist während der Menstruation die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt und die Gefahr vikariierender Blutungen aus der Lunge ist nicht von der Hand zu weisen. Daß während interkurrenter Erkrankungen, Schnupfen und anderer Schleimhautaffektionen ebenfalls das Abklingen abgewartet werden muß, ist selbstverständlich.

Ueber die Dauer der Behandlung kann natürlich nur eine einzige Vorschrift gegeben werden, nämlich die Behandlung so lange fortzusetzen, bis die Tuberkelbacillen mit Antiformin nicht mehr im Auswurf nachzuweisen sind.

Mit Alttuberkulin soll die Behandlung fortgesetzt werden, solange der Patient noch auf die Injektion von 1 ccm reinen Tuberkulins objektiv oder subjektiv reagiert. Reagiert der Patient nicht mehr

und sind keine Tuberkelbacillen mehr nachweisbar, so kann die Behandlung abgebrochen werden. Nach drei Monaten wird dann eine diagnostische Injektion mit 10 mg gemacht, im Anschluß daran der Auswurf wieder untersucht, um auf diese Weise den Dauererfolg sicher zu stellen. Die Kontrolle des objektiven Befundes hingegen muß durch dreimonatliche Nachuntersuchungen durch zwei weitere Jahre fortgesetzt werden.

Sind aber nach Erreichung einer Immunität gegen 1000—3000 mg Alttuberkulin noch Bacillen im Auswurf vorhanden, so schließt man eine Kur mit Bacillenemulsion an; da die durch Alttuberkulin erzielte Immunität auch gegenüber den Präparaten aus der Leibessubstanz der Bacillen zu Recht besteht, so kann man sofort mit der unverdünnten Bacillenemulsion, und zwar mit 0,1 ccm, beginnen, einer Dosis, die 0,2 mg der getrockneten Bacillenleiber entspricht. Wie aus den später mitzuteilenden Behandlungsresultaten hervorgeht, sind die Erfolge auch bei Fällen des II. und III. Stadiums bei dieser kombinierten Behandlung die besten. Schlossmann und seine Schüler Engl und Bauer sind bei der Behandlung der kindlichen Tuberkulose dafür eingetreten, die Behandlung mit Alttuberkulin erst dann abzuschließen, wenn eine Immunität gegen 20 ccm reines Tuberkulin vorhanden ist. Um diese hohe Immunität zu erreichen, haben diese Autoren mit Intervallen von 2 Tagen (!) rasch die Dosen gesteigert; die Nachprüfung dieser Angaben von Escherich, Moser, Fuchs, J. Neumann, Baginski, hat aber zu einer Ablehnung dieser Methode geführt; Fuchs hat an 13 Fällen chirurgischer Tuberkulose geradezu eine Verschlechterung des Zustandes konstatieren müssen, deshalb hat Schlossmann auch diese Methode zurückgezogen. Ist einmal eine Immunität gegen Alttuberkulin vorhanden, so kann die Weiterbehandlung auch ambulatorisch durchgeführt werden; Petruschky, Bandelier & Röpke, Kayserling sind sehr nachdrücklich für die Fortsetzung der Tuberkulinkur der aus Anstalten entlassenen Phthisiker eingetreten und haben auch die Errichtung von „Tuberkulinstationen“ durchgesetzt, bei denen die „Etappenkur“ nach Petruschky durchgeführt werden kann.

Die Behandlung mit den anderen Tuberkelbacillenpräparaten von Robert Koch.

Robert Koch arbeitete bis 1897 unausgesetzt daran, aus den Tuberkelbacillen die immunisierenden Stoffe zu extrahieren und sie von den toxischen Substanzen zu trennen. Die durch Hitze oder Chemikalien getöteten Tuberkelbacillen erwiesen sich als nicht verwendbar, da sie stets, subkutan injiziert Abszesse, intravenös injiziert Knötchen in der Lunge erzeugen.

Das Bestreben, die schädlichen Stoffe auszuschalten, führte R. Koch dazu, die Tuberkelbacillen, um sie resorbierbar zu machen, mit einer $^1/_{10}$ normalen Natronlauge zu macerieren; die zum Teil in Lösung gegangenen Tuberkelbacillen enthielten aber immer noch Stoffe, welche zur Abszeßbildung führten.

Deshalb suchte R. Koch nach einem Weg, der die Tuberkelbacillen resorbierbar macht, ohne die chemische Integrität durch einen so tiefgreifenden chemischen Prozeß wie die Hydrolyse zu zerstören.

Das Präparat, das diesen Bestreben seine Entstehung verdankt, ist das TR.; dasselbe wurde folgendermaßen hergestellt: junge, im Vakuum getrocknete Kulturen wurden zuerst im Achatmörser, später in Kugelmühlen möglichst fein pulverisiert, so daß mikroskopisch keine unversehrten Bacillen mehr aufgefunden werden konnten.

Das Bacillenpulver wurde dann mit destilliertem Wasser mehrere Tage geschüttelt, die trübe Emulsion scharf zentrifugiert. Dadurch erhielt man eine leicht milchig getrübte Flüssigkeit, TO., welche die in H_2O löslichen und die unlöslichen, aber spezifisch leichteren Substanzen enthielt, und einen Bodensatz, TR., der die unlöslichen und schweren Bestandteile der Leibessubstanz in den Tuberkelbacillen enthält. Für die Behandlung wurden beide Teile vermengt, später wurde auch der Bodensatz, der Tuberkelbacillenrest TR. allein abgegeben. Dieses Präparat, das aus den abgepreßten Tuberkelbacillen bereitet wurde, besaß eine viel mildere Wirkung und konnte deshalb von vornherein in größeren Dosen gegeben werden.

Die Verdünnungen werden in derselben Weise hergestellt wie beim Alttuberkulin; als Intervalle sind im Anfang 4 Tage, später 7 Tage festgehalten. Die Dosierung gestaltet sich folgendermaßen, wobei zu bemerken ist, daß bei Reaktionen dieselbe Dosis zu wiederholen ist.

1.	Injektion	0,2	ccm der Lösung III	14.	Injektion	0,1	ccm des unverdünnten Präparates
2.	„	0,3					
3.	„	0,5		15.	„	0,2	
4.	„	0,7		16.	„	0,3	
5.	„	0,9		17.	„	0,4	
6.	„	0,1	ccm der Lösung II	18.	„	0,5	
7.	„	0,3		19.	„	0,6	
8.	„	0,5		20.	„	0,7	
9.	„	0,8		21.	„	0,8	
10.	„	0,1	ccm der Lösung I	22.	„	0,9	
11.	„	0,3		23.	„	1,0	
12.	„	0,5		24.	„	1,5	
13.	„	0,8		25.	„	2,0	

Die Resultate der TR.-Behandlung waren ganz vorzügliche, in der internen Medizin fand es keine ausgedehnte Anwendung mehr, aber gerade bei den leicht mit dem Auge zu kontrollierenden Tuberkuloseformen erwies es sich als äußerst wirksam.

Dermatologen, wie Doutrelepont, Napp & Grouven, Pick, Walsch und Borges kamen zu dem Schlusse:

„Jedenfalls ist das TR. wohl berechtigt, bei gleichzeitig nebenhergehender rationeller lokaler Behandlung als unterstützendes Moment in Anwendung gebracht zu werden und einen hervorragenden Platz unter den Mitteln zur Bekämpfung der Hauttuberkulose zu behaupten, wenn es auch nach unseren und anderen Beobachtungen nicht allein eine radikale und definitive Heilung bringen kann.“

Viel überzeugender waren die überraschenden Erfolge v. Hippels bei der Behandlung der verschiedenen Formen der Augentuberkulose; ganz besonders bei der Iristuberkulose waren schon durch Alttuberkulin ganz überraschende Heilwirkungen durch v. Hippel erzielt worden; sein Schüler Schieck hat in einer sehr gründlichen Arbeit, welche auch über den Verlauf von 121 nicht spezifisch behandelten Iristuberkulosen berichtet, wiederholt betont, „daß das Mittel von großem Werte sei“.

In der Chirurgie fand das TR. nur in England eine ausgedehntere Anwendung und auch nur bei ausgewählten Fällen. So berichtet John Pardoe über 21 Fälle von Blasen- und Nierentuberkulose, die er angesichts der schlechten Resultate der anderen Methoden mit TR. behandelt hatte. Das Ergebnis war ein vorzügliches, da 5 Fälle nach längerer Zeit gänzlich geheilt, 4 wesentlich gebessert wurden, bei 6 Fällen blieben die Erscheinungen unbeeinflußt, bei 6 Patienten trat innerhalb der nächsten beiden Jahre der Tod ein; gewiß angesichts der traurigen Resultate der anderen Heilverfahren ein vorzügliches Resultat.

Das Neutuberkulin (Bacillenemulsion).

Dieses Präparat ist aus der Vorstellung entstanden, daß die Bacillenmasse zu feinstem Staub verarbeitet sein müsse, um resorbiert zu werden. „Nur durch diese mechanische Aufschließung der Tuberkelbacillen ist ihre Resorptionsfähigkeit zu erreichen, dieselbe bildet gewissermaßen den Schlüssel zu allen Methoden der Immunisierung gegen Tuberkulosebacillen.“ Diesem Präparat gab R. Koch deshalb den Vorzug, weil mit diesem Präparate die höchsten Serumwerte für die Agglutination von Tuberkelbacillen erzielt wurden.

Da nun zwischen den Agglutininen und den eigentlichen Schutzkörpern in ihrer Entstehungsweise eine weitgehende Analogie vorhanden ist, so nahm R. Koch an, daß das Präparat das beste sei, das am besten zur Erzeugung von Agglutininen geeignet sei.

Dementsprechend wurden Kulturrasen von der Glyzerinbouillon durch Abpressen zwischen Filtrierpapier von den anhaftenden Bouillonresten befreit, getrocknet und dann in Kugelmühlen auf das feinste gemahlen; diese Pulverisierung nahm drei Monate in der Regel in Anspruch. Das Bacillenpulver wurde in 50-proz. Glyzerinwasser aufgeschwemmt, und zwar enthält jeder Kubikzentimeter 2 mg Bacillenpulver. Es handelt sich also hier um eine Aufschwemmung von unlöslichen Substanzen, man darf also nicht vergessen, vor dem Ansetzen der Verdünnungen, die in der eingangs beim Alttuberkulin beschriebenen Weise hergestellt wurden, das Fläschchen stark aufzuschütteln.

Hier muß also der tuberkulöse Organismus selbst erst die wirksame Substanz aus den Bacillenleibern frei machen; daß das in der Tat geschieht, geht aus den starken Stichreaktionen hervor, die oft bis zu 5 cm im Durchmesser betragenden Infiltraten führen und erst nach 4—5 Tagen zu verschwinden pflegen.

Die ersten Injektionen können rasch hintereinander folgen, da in der Regel stärkere Reaktionen ausbleiben; nur in den Fällen, in denen durch eine vorausgehende Alttuberkulininjektion eine Ueberempfindlichkeit erzeugt wurde, beobachtet man auch bei Bruchteilen eines $^1/_{100}$ mg noch Temperatursteigerungen und Herdreaktionen,

Die ersten Reaktionen pflegen erst bei der zweiten oder ersten Lösung aufzutreten. Koch hat anfänglich vorgeschlagen, die Behandlung erst mit der Dosis von 20 mg Trockensubstanz, also 10 ccm der Bacillenemulsion abzuschließen. Wir selbst haben nie mehr als 1 ccm des reinen Präparates eingespritzt, die Temperatursteigerung betrug selten über 38,5, aber die Allgemeinerscheinungen, der Schüttel-

frost war häufig außerordentlich heftig: die Reaktionen klangen etwas später ab, als die mit den löslichen Präparaten erzielten.

Durch lange Zeit haben wir, um die lästigen Infiltratbildungen zu vermeiden, die Bacillenemulsion intravenös injiziert, und dabei keineswegs anderen Verlauf konstatieren können; es hatte den Anschein, wie wenn die Reaktionen rascher auftreten und rascher abklingen als bei der subkutanen Injektion; die Technik ist natürlich eine durchaus einfache, nur ist der fortwährende Spritzenwechsel sehr zeitraubend; da stets ein Tropfen Blut aus der Vene in die Spritze tritt, ist der Spritzenwechsel unentbehrlich.

An der Hand eines Falles von Blasentuberkulose, der nach viermaliger vergeblicher Operation uns von R. Koch zur Behandlung zugewiesen worden war, sei der Immunisationstyp mit Bacillenemulsion wiedergegeben. Die Dosen sind direkt in Milligrammen der Trockensubstanz ausgedrückt:

16. II.	1905	0,0025	mg	Substanz	37,5	16. IV.	0,03	38,0	2. VII.	0,3	37,3
18. II.	„	0,005	„	„	37,8	20. IV.	0,03	37,7	20. VII.	0,5	37,4
25. II.	„	0,01	„	„	36,8	1. V.	0,04	37,5	12. VIII.	0,7	47,5
1. III.	„	0,01	„	„	37,2	10. V.	0,05	37,3	10. IX.	1,0	38,5
12. III.	„	0,015	„	„	37,0	20. V.	0,075	37,3			
19. III.	„	0,02	„	„	37,7	1. VI.	0,1	37,2			
26. III.	„	0,025	„	„	37,9	14. VI.	0,2	37,2			
9. IV.	„	0,025	„	„	38,0						

Das albumosenfreie Tuberkulin.

Die Herstellung desselben ist schon im Kapitel über die Chemie des Tuberkulins beschrieben worden.

Verfasser hat jetzt folgenden Nährboden für die Tuberkulinbereitung benützt:

Asparagin	6	g
Natr.-Phosphat	3,0	„
Kochsalz	5,0	„
Glyzerin	40,0	„
Wasser	1000,0	„

Dieser Nährboden wird nicht neutralisiert, sondern direkt geimpft. Nach 2—3 Monate langem Wachstum hat der Nährboden eine helle bernsteingelbe Färbung angenommen; die Kultur wird im strömenden Dampf sterilisiert und die großen Kulturrasen durch Papierfilter entfernt. Diese helle, rheinweinartige Flüssigkeit, welche eine an Honiggeruch erinnernde „Blume“ hat, wird auf $^1/_4$ ihres früheren Volumens eingeengt, und zwar im Wasserbade. Jochmann hat im Auftrage Robert Kochs das von Lockemann chemisch untersuchte Präparat mit vorzüglichem Erfolge angewandt.

Dieses Tuberkulin ist vorzüglich für alle Fälle geeignet, in welchen Allgemeinreaktionen vermieden werden sollen, denn selbst bei schroffen Steigerungen in der Dosierung tritt nur selten Fieber auf; hingegen sind die Stichreaktionen viel stärker als beim Alttuberkulin. Die Kutanreaktion tritt in einem kleineren Prozentsatz der Fälle auf als beim Alttuberkulin. Intrakutan wirkt es ebenfalls ein wenig schwächer wie das Alttuberkulin. Conjunctivalreaktion ist nicht damit angestellt worden.

Die Dosierung ist dieselbe wie beim Alttuberkulin. Ich habe bis jetzt etwa 700 Fälle ambulatorisch mit diesem Präparat be-

handelt und nur selten stärkere Temperatursteigerungen beobachtet. Die Behandlung wurde mit $^2/_{10}$ bis 2 mg begonnen und in großen Sprüngen gesteigert, und zwar etwa so, daß stets um 0,2 ccm die betreffende Lösung gesteigert wurde. Als höchste Dosis habe ich bis jetzt 3 ccm des reinen Tuberkulins in einer Injektion verabreicht.

Bei einer großen Anzahl von Lungentuberkulosen hat es sich als außerordentlich wirksam erwiesen. Besonders auffallend war seine Wirkung bei tuberkulösen Lymphdrüsen, Fisteln, die sich oft jahrelang nach der Operation trotz sorgfältiger chirurgischer Behandlung nicht schließen wollten; hier empfiehlt sich eine schroffe Steigerung der Dosen. Bei Knochentuberkulose war in allen Fällen, bei denen keine Mischinfektion bestand, eine Besserung mit Sicherheit nachzuweisen.

Geradezu überraschend waren die Erfolge bei den verschiedenen Formen der Augentuberkulose; bei einer beiderseitigen Scleritis tuberculosa trat in 3 Monaten völlige Heilung ein, ebensolche Erfolge wurden bei der Iristuberkulose sowie bei der Chorioditis, Iriocyclitis beobachtet; Glaskörpertrübungen, die auf eine tuberkulöse Entzündung zurückzuführen waren, sind überraschend schnell verschwunden.

Ein außerordentlich dankbares Studienobjekt war die Tuberkulose der Haut; 2 Fälle sind jetzt nahezu geheilt, bei 4 Fällen ist eine Besserung unverkennbar.

Am resistentesten und schwersten zu beeinflussen erwiesen sich die tuberkulösen Geschwüre in den Schleimhäuten, hier konnte man erst bei sehr großen Dosen einen Einfluß konstatieren.

Zweifellos wird sich dieses Präparat in kurzem zur Diagnose und Therapie bald einbürgern.

Ambulatorische Behandlung.

Asparagin-Tuberkulin.

Drüsentuberkulose. Seit 3 Jahren Halsdrüsen. Mai 1908 I. Operation, Oktober 1908 II. Operation. Seitdem wiederholte Punktionen und Auskratzungen, letzte Februar 1910. Seitdem persistiert eine Fistel supraclavicular; außerdem zu beiden Seiten des Halses mehr als hühnereigroße Drüsentumoren. Fistel am Halse kronengroße Ulzerationsfläche. Rechter Oberlappen infiltriert, spärliche Rasselgeräusche.

Bei der ambulatorischen Behandlung empfiehlt sich folgende kurze Bezeichnung der drei Lösungen:

Die römische Zahl bedeutet die
Verdünnung I = 1 : 10
„ II = 1 : 100
„ III = 1 : 1000
die arabische die Zehntel-Kubikzentimeter.

5. VII.	III^2	= 0,0002 g,	starke Stichreaktion
8. VII.	III^4	= 0,0004 „	
12. VII.	II^1	= 0,001 „	
15. VII.	II^2	= 0,002 „	
22. VII.	II^3	= 0,003 „	
2. VIII.	II^4	= 0,004 „	
5. VIII.	II^5	= 0,005 „	sehr starke Stichreaktion, Fieber
13. VIII.	II^6	= 0,006 „	„ „ „ „
19. VIII.	II^6	= 0,006 „	„ „ „ geringes Fieber

Die Drüsen sind außerordentlich zurückgegangen, Fistel granuliert zu, sezerniert nicht mehr.

7. IX.	II^6	= 0,006	g, geringes Fieber
25. IX.	II^7	= 0,007	„ Fistel geschlossen
19. X.	I^1	= 0,01	„ Fieber; Halsumfang von 43 cm auf 38 cm zurück- „ gegangen
29. XI.	I^1	= 0,01	„ geringes Fieber; Drüsen kaum erbsengroß
10. I.	I^2	= 0,02	„ ohne Reaktion. Zunahme 9 kg
1. III.	I^4	= 0,04	„ Zunahme 11 kg. Halsumfang 37.

Die Kontraindikationen der Tuberkulinbehandlung.

Im Prinzip kann man jede Form von Tuberkuloseerkrankung mit Tuberkulin behandeln, wenn man sich über die die Heilung bewirkenden Vorgänge klar ist.

Es handelt sich hier um eine aktive Immunisierung, der Organismus selbst muß im Besitze einer gewissen Verteidigungsfähigkeit sein, wenn die Behandlung Erfolg haben soll. Von vornherein ausgeschlossen sind natürlich Miliartuberkulose und Tuberkulose der Meningen. Auch bei schweren Mischinfektionen wird man nach meinen bisherigen Erfahrungen nur selten eine wohltätige Beeinflussung konstatieren können.

Es ist nicht schwierig, bestimmte Richtlinien dafür zu geben, wenn ein Fall nicht mehr geeignet ist für die Tuberkulinbehandlung.

Im Grunde genommen soll man Tuberkulin in jedem Falle anwenden, bei dem ärztlicher Voraussicht nach noch eine Besserung möglich ist.

Dem Verfasser selbst ist es oft unterlaufen, daß er wegen einer zu großen Ausdehnung der Erkrankung, Komplikation durch Larynx-, Darmtuberkulose von der Anwendung des Tuberkulins Abstand nahm, da eine Besserung unwahrscheinlich war. Schließlich wurde häufig auf Drängen des Patienten gewissermaßen als ultima ratio noch ein Versuch mit Tuberkulin gemacht — und mit einem Schlage änderte sich das Krankheitsbild.

Dort allerdings, wo ein akuter Prozeß im Gange ist, hohes Fieber mit großen Tagesausschlägen besteht, die Tuberkulose schon mehrere Organe ergriffen hat, wird die Zeit für eine aktive Immunisierung zu spät und — zu kurz sein. Auch bei massigen Infiltrationen und bei ganz diffusen Prozessen, die nach dem physikalischen Untersuchungsbefunde und der Durchleuchtung sich über die ganze Seite erstrecken, sieht man überraschende Erfolge, wenn bei Beginn der Behandlung der Allgemeinzustand nicht zu sehr gelitten hatte. Ueberhaupt ist für die Tuberkulinbehandlung mehr der Allgemeinzustand von Bedeutung als die räumliche Ausdehnung der Erkrankung. Auch Fälle, die nach Turban dem III. Stadium einzureihen wären, sahen wir wieder erwerbsfähig werden.

Leicht Fiebernde soll man einige Zeit beobachten, ehe man die Behandlung beginnt, schon um einen akuten Prozeß auszuschließen. Koch selbst, Brecke, Bandelier haben gefunden, daß bei fiebernden Phthisikern Temperaturabfall oft nur vom 3.—4. Tage nach der Reaktion auftritt, also gerade in der Zeit, wo der Immunisierungsvorgang einsetzt. Die Temperatur blieb dann mehrere Tage niedrig, stieg aber allmählich wieder an. Wurde aber von neuem eine kräftige Reaktion hervorgerufen, dann fiel die Temperatur wieder, und anhaltender als

nach der vorhergehenden Injektion. Durch fortgesetzte Reaktionen konnten derartige Temperatursteigerungen dauernd beseitigt werden.

Ganz besonders günstige Erfolge haben wir bei schweren Unterlappentuberkulosen gesehen, die sonst sehr schwer zu beeinflussen sind und eine sehr schlechte Prognose haben. Hier sind Fälle in Erinnerung, deren Kur anfänglich wegen völliger Aussichtslosigkeit abgebrochen werden sollte, und die später doch erwerbsfähig entlassen werden konnten.

Am häufigsten wird die Neigung zu Blutungen als Kontraindikation angeführt; hier schließt man aber gar zu leicht post hoc ergo propter hoc.

Jeder Tuberkulosearzt, der Tuberkulin verwendet, hat wohl öfter beobachtet, daß für die Injektion bestimmte, aber durch irgendeinen Zufall nicht gespritzte Patienten eine Blutung bekamen. Gerade jetzt verfügt Verfasser wieder über einen solchen Fall; der Beginn der Behandlung wurde um 4 Tage verschoben, um den Verlauf der Kutanreaktion nicht zu stören. 24 Stunden vor der Injektion bekam der Patient eine schwere Lungenblutung. Zweifellos hätte man die Blutung mit der Injektion in Zusammenhang gebracht.

Gewiß ist der Hustenreiz viel stärker nach der Injektion, der Auswurf viel reichlicher, er kann sogar blutig gefärbt sein; in solchen Fällen werden eben die Zwischenräume zwischen den Injektionen verlängert, der Patient allenfalls zu Bettruhe verurteilt.

Auch die Larynxtuberkulose wurde noch vor kurzem als Kontraindikation angesehen; jetzt werden auch die schwersten Larynxtuberkulosen mit Tuberkulin behandelt, sofern nicht ganz akute Prozesse mit starken Schwellungen vorliegen; gerade dort, wo es sich um torpide Prozesse handelt, sieht man die besten Erfolge.

Als Kontraindikationen wurden immer angeführt:

1) Anhaltende Kopfschmerzen, die den Verdacht auf eine bereits bestehende Lokalisation im Zentralnervensystem erwecken. Bemerkt man während der Behandlung Symptome, welche eine derartige Lokalisation vermuten lassen, so empfiehlt es sich, Bacillenemulsion in niederen Dosen anzuwenden.

2) Nephritis, sofern es sich nicht um eine tuberkulöse Nephritis handelt.

3) Diabetes. Verfasser hat bis jetzt 2 Fälle von Diabetes mit Asparagin-Tuberkulin behandelt, ohne daß der Verlauf der Behandlung irgendwelchen Schwierigkeiten begegnet ist.

4) Epilepsie.

5) Gravidität. Auch bei Gravidität im 4. Monate habe ich das Asparagin-Tuberkulin mit sehr gutem Erfolge angewendet; eine Chorioiditis mit Glaskörpertrübungen hat sich rasch zurückgebildet, trotz brüsker Steigerung wurde die Gravidität nicht gestört.

Früher haben wir auch kompensierte Mitralinsuffizienzen von der Behandlung ausgeschlossen, jedoch hat sich auch diese Einschränkung als überflüssig erwiesen; sogar ambulatorisch ließ sich die Behandlung mit dem Asparagintuberkulin bis zur Abheilung, welche bei einer Dosis von 100 mg eingetreten war, ohne Störung der Kompensation durchführen.

Allerdings werden diese Kontraindikationen nicht überall anerkannt, Bandelier, Röpke, Denys, Hammer, Petruschky, Scherer, sind der Ansicht, daß auch bei Gravidität die Tuberkulinbehandlung

ausgezeichnet vertragen wird. Bei Pleuritis exsudativa wird die Resorption des Exsudates außerordentlich unterstützt, bei den trockenen Formen insbesondere wenn dieselben frisch sind, ist Vorsicht geboten, da sehr häufig eine allgemeine Miliartuberkulose unter dem Bilde einer Pleuritis schleichend einsetzt. Bei alten Pleuritiden, insbesondere solchen, in welchen noch ausgedehnte Verwachsungen Stiche und und Schmerzen verursachen, hat sich das albumosefreie Asparagin-Tuberkulin vorzüglich bewährt.

Bandelier & Röpke hingegen haben einen direkt wohltätigen Einfluß der Tuberkulinbehandlung auf manche Formen von Nephritis beschrieben, eine Beobachtung, die von Peters-Davos ebenfalls gemacht worden ist. Auch bei Morbus Basedowii sahen Bandelier & Röpke sowohl die Tuberkulose als die Basedowsche Krankheit abheilen.

Im allgemeinen wird man unter keinen Umständen eine Kur einleiten dürfen in allen jenen Fällen, in denen parenchymatöse Degenerationsprozesse nachgewiesen sind.

Die hier entwickelten Anschauungen müssen aber nicht unwesentlich eingeengt werden, sobald es sich um eine ambulatorische Durchführung der Kur handelt.

In einer geschlossenen Anstalt, wo stets der Arzt zur Hand ist, kann man natürlich die Indikationen weiter ausdehnen, als wenn sich der Patient in ungenügender Pflege, schlechten Wohnungs- und Ernährungsverhältnissen befindet. Viele Fälle, die man in der Heilstätte noch behandeln könnte, sind für eine ambulatorische Kur nicht mehr geeignet. Hier spielt neben der Ausdehnung der tuberkulösen Veränderungen die Intelligenz des Patienten eine nicht geringe Rolle, denn bei der ambulatorischen Behandlung muß der Patient selbst seine Temperatur mindestens 4mal täglich messen und seinen Zustand, die lokale Reaktion sowie die Stichreaktion genau kontrollieren und dem Arzte genau berichten. Bei Leuten, die zu starken Blutungen neigen, bei Larynxprozessen, die ein Larynxödem als möglich erscheinen lassen, wird eine Ablehnung der Behandlung gerechtfertigt sein.

Die Wahl des Präparates.

Die Frage, welches von den Präparaten von R. Koch in dem einzelnen Falle in Anwendung gezogen werden soll, läßt sich folgendermaßen beantworten:

Das Neutuberkulin kommt in allen Fällen in Anwendung, wo wir starke Allgemein- und Lokalreaktionen umgehen wollen. Denn aus dem Neutuberkulin muß der Organismus erst die wirksamen Substanzen auslaugen, deshalb tritt die Reaktion langsamer ein als beim Alttuberkulin, wo die wirksamen Substanzen bereits gelöst eingespritzt werden. Insbesondere in den Fällen von Lungentuberkulosen, wo der Allgemeinzustand schon sehr gelitten hat, Fieber besteht, zahlreiche feuchte Raschelgeräusche auf einen bereits im Gang befindlichen lebhaften Einschmelzungsprozeß hindeuten, ziehen wir das Neutuberkulin dem Alttuberkulin vor.

Weiter überall dort, wo es sich um eine Tuberkulose der Schleimhäute handelt, also z. B. der Blase, kommt vorzüglich Bacillenemulsion zur Anwendung. Bei Kehlkopftuberkulose haben sich beide Präparate als gleichwertig erwiesen.

Bei allen Prozessen hingegen, wo die Ausheilung unter Narbenbildung vor sich geht, ist Alttuberkulin am Platze; insbesondere in jenen Fällen von Lungentuberkulose, bei denen schon die Tendenz zum Fibröswerden zu erkennen ist. Auch dort, wo eine massige Infiltration nachweisbar, spärlicher Auswurf vorhanden, streben wir durch Alttuberkulin eine Lösung der Infiltration an. Bei Drüsentuberkulose, nach Operationen zurückbleibender Fisteln haben wir mit dem albumosenfreien Tuberkulin geradezu verblüffende Rückbildungen großer frischer Drüsen beobachtet; am überraschendsten zeigte sich die Wirkung des Asparagin-Tuberkulins bei Fisteln, die nach Hodenexstirpation oder nach vereiterten Halsdrüsen zurückgeblieben und jahrelang nicht geheilt sind. Hier hat sich das albumosenfreie Tuberkulin vorzüglich bewährt, besonders in der ambulatorischen Behandlung.

Ein sehr dankbares Objekt für die Tuberkulinbehandlung geben die Gelenkstuberkulosen ab. Ja man könnte direkt den Versuch machen, alte, schlecht granulierende Wundflächen einer Tuberkulinbehandlung zu unterziehen, auch wenn ihre tuberkulöse Natur nicht sichergestellt ist. Verfasser erlaubt sich hier, dem Eindruck Raum zu geben, daß bei Tuberkulösen selbst nicht tuberkulöse Geschwürsflächen, z. B. Ulcus cruris, unter Tuberkulinbehandlung rascher heilen.

Die große Bedeutung des Tuberkulins für die Gynäkologie ist von Birnbaum festgestellt worden. Bei der Tuberkulose des Peritoneums, der Adnexe, der Blase, erzielt er durch konsequente Anwendung beider Präparate ganz überraschende Erfolge; Birnbaum verwendete beide Präparate prinzipiell in jedem Falle von Urogenitaltuberkulose, und zwar so, daß er abwechselnd Alt- und Neutuberkulin injizierte; bei Peritonealtuberkulose wurde mit Neutuberkulin die Behandlung eingeleitet und dann eine Alttuberkulinkur angeschlossen.

Die Dosierung entspricht dem obigen Schema. Prochownik in Hamburg hat in 22 Fällen von weiblicher Urogenitaltuberkulose, die mit Alttuberkulin behandelt und zum Teil durch 15 Jahre beobachtet waren, sehr günstige Erfolge beschrieben.

Jochmann, Löwenstein, Lenzmann haben bei Hodentuberkulose, Blasentuberkulose beim Manne vorzügliche Resultate beschrieben. Ein sehr strittiges Gebiet bildet die Tuberkulose der Nieren. Lenhartz, Pielicke, Karo, Stinzing, Leedham-Green, Wildbolz, Hohlweg sind nachdrücklich für die ausgedehnteste Anwendung des Tuberkulins, insbesondere des Alttuberkulins, eingetreten. Lenhartz fordert direkt, in jedem Falle eine Tuberkulinbehandlung zu versuchen, bevor an die Exstirpation der erkrankten Niere geschritten wird, da die Gefahr einer späteren Erkrankung der anderen Niere nie auszuschließen ist. Israel will hingegen nur bei doppelseitiger Nierentuberkulose oder Ablehnung der Operation die Tuberkulinbehandlung. Wildboltz in Wildbad hingegen nähert sich dem Standpunkte von Lenhartz; sobald es sich aber um eine kavernöse Form der Nierentuberkulose handelt, ist nur noch die Exstirpation berechtigt. Bei der Hauttuberkulose hat man mit Alt- oder albumosenfreiem Tuberkulin glänzende Erfolge konstatieren können; aber auch unter TR. und Bacillenemulsion sah Doutrelepont in Heilung übergehen.

Bei der Augentuberkulose empfiehlt A. v. Hippel nachdrücklichst das TR. oder die Bacillenemulsion. Schieck, David, Elsässer,

Scheuermann, Lubowski haben bei ganz verzweifelten Fällen, bei denen schon die Enukleation in Frage kam, glatte Heilung mit Wiederherstellung einer erheblichen Sehkraft erzielt.

v. Scholer hat kürzlich aus der Schölerschen Augenklinik ein Material von 170 mit Alttuberkulin behandelten Fällen veröffentlicht, die ein beredtes Zeugnis von der Heilkraft des Alttuberkulins bei tuberkulöser Iritis, Chorioiditis, Iridocyclitis, Glaskörpertrübungen, Keratitis parenchymatosa und superficialis, bei tuberkulösen Knoten der Sclera, bei Neuritis optica auf tuberkulöser Basis abgegeben. Stock hat auch bei Blutungen in den Glaskörper Tuberkulose als Ursache festgestellt und damit auch für diese Erkrankung uns auf den richtigen Weg gewiesen. Verfasser ist in der Lage, über glänzende Erfolge bei Glaskörpertrübungen, Iritiden, Iridocyclitiden zu berichten; bei diesen Fällen wurde immer das albumosenfreie Tuberkulin, wie es eingangs beschrieben, angewendet. Ein weites Gebiet eröffnet sich der spezifischen Behandlung in den Fällen langwieriger, immer rezidivierender Keratitis ekzematosa, die unter Tuberkulinbehandlung die Lichtscheu verlieren und rasch abblassen. Dabei ist es auffallend, daß schwer und sehr lange injizierte Augen schon auf die erste Spritze hin — ohne lokale Behandlung — blaß werden und die Hornhautgeschwüre sich reinigen.

Hier sei noch besonders hervorgehoben, daß bei diesen Fällen die Dosierung eine gewisse Erfahrung verlangt; vor allem ist hier eine schroffe Steigerung der Dosen geboten, sobald es sich um lange bestehende, oft Jahrzehnte alte Prozesse handelt. Bei frischen Prozessen, sei es nun, daß es sich um eine tuberkulöse Erkrankung des Auges, der Drüsen, der Lungen, der Knochen handelt, ist eine größere Vorsicht geboten. Es muß bei jedem Patienten erst die Reizschwelle ermittelt werden, die stets überschritten werden muß, soll eine Herdreaktion erzwungen werden. Das Arbeiten mit so geringen Dosen (Hundertstel-Millionstel Milligramm!) Tuberkulin ist ein völlig unwissenschaftliches Vorgehen und nicht geeignet, den Patienten Nutzen zu bringen.

Beim Lupus und der Hauttuberkulose überhaupt soll nur Alt- oder Asparagintuberkulin verwendet werden; ist der Heilungsprozeß nach der Erreichung einer Immunität gegenüber 3 ccm Alttuberkulin nicht abgeschlossen, so schließt man die Behandlung mit der Bacillenemulsion an; in einem solchen Falle beginnt man aber nicht mit einer Verdünnung, sondern sofort mit $^1/_{10}$ ccm des konzentrierten Präparates und steigt langsam in Intervallen von 7—10 Tagen auf 2 ccm desselben.

Auch bei der Knochentuberkulose und insbesondere der Drüsentuberkulose haben sich mir das Alt- und das Asparagintuberkulin besser bewährt als das Neutuberkulin.

Keinen Erfolg wird man bei Knochen- und Gelenksfisteln erzielen, die lange bestehen und infolgedessen von einer Flora von mischinfizierenden Bacillen verunreinigt sind.

Bei echten Weichteilfisteln, Analfisteln hingegen waren die Erfolge geradezu verblüffend; jahrelang bestehende, wiederholt ohne Erfolg operierte Analfisteln haben sich unter der Behandlung mit Asparagintuberkulin geschlossen.

Die Kriterien des Heilerfolges und Heilresultate.

Entsprechend dem Charakter der Tuberkulose als einer Infektionskrankheit muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, solange noch Tuberkelbacillen im Krankheitsherde wahrscheinlich sind. Es geht deshalb nicht an, etwa mit der Dosis von 1000 mg Alttuberkulin oder 5 mg Bacillenemulsion die Behandlung abzuschließen. Auch ist es nicht gerechtfertigt, etwa das Verhalten der Haut gegenüber dem Tuberkulin im Verein mit den klinischen Symptomen für den Abbruch der spezifischen Behandlung maßgebend sein zu lassen; denn die Empfindlichkeit der Haut für Alttuberkulin erlischt schon an einer sehr niedrigen Immunitätsstufe; reagiert der Organismus nicht mehr auf eine Injektion von 10 mg, so reagiert die Haut auch auf konzentriertes Alttuberkulin nicht mehr; deshalb darf das Verhalten der Haut kein Kriterium des Heilerfolges sein; aber auch die klinischen Symptome der Heilung allein sind nicht ausreichend, wenn die bakteriologische Kontrolle vernachlässigt wird.

Am leichtesten ist diese Kontrolle bei der Lungentuberkulose durchzuführen.

Um die Leistungsfähigkeit der spezifischen Behandlung zu prüfen, muß man in erster Linie die Fälle, welche bei Einleitung der Tuberkulinbehandlung Tuberkelbacillen im Auswurf zeigten, für die Statistik heranziehen.

Hier seien natürlich nur Statistiken erwähnt, die auf einem größeren Beobachtungsmaterial fußen; nicht nur die Auslese der Fälle, sondern auch die Begutachtung des Erfolges muß eine einheitliche sein.

Bandelier berichtete im Februar 1910 über 202 spezifisch behandelte offene Tuberkulosen. Die Erfolge lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß 63 Proz. der Fälle am Ende der Kur keine Tuberkelbacillen mehr im Auswurf besaßen. Dabei setzte sich das Material aus Phthisen aller Stadien zusammen.

Im I. Stadium nach Turban	100 Proz.	Bacillen negativ
„ II. „ „ „	87 „	„ „
„ III. „ „ „	44,2 „	„ „

Löwenstein veröffentlichte 1910 die in den Jahren 1908 und 1909 in der Lungenheilstätte Beelitz der Landesversicherung Berlin gesammelte Erfahrungen. Von 989 aufgenommenen offenen Lungentuberkulosen, die sämtlich spezifisch behandelt worden waren, waren 687 mit den Kochschen Präparaten behandelt worden, die anderen 202 Fälle waren mit Marmorek-Serum, Benarios Arsentuberkulin und anderen Präparaten behandelt worden. Weiter wurden nur die Fälle für die Statistik verwendet, die eine Immunität gegen 10 mg Alttuberkulin oder 0,01 mg Bacillensubstanz erreicht hatten; denn es ist nicht angängig, Fälle, welche nur eine oder wenige Injektionen Alttuberkulin erhalten haben, als spezifisch behandelt zu führen. Das Prädikat „bacillenfrei“ erhielten nur die Patienten, bei denen 4mal, und zwar stets nach der Tuberkulininjektion, die Antiforminprüfung ein negatives Resultat ergab.

	682 Fälle mit Bacillen im Auswurf:
Alt-Tuberkulin	409, davon haben 237 = 57,94 Proz. die Bacillen verloren
Neu-Tuberkulin	204, „ „ 86 = 42,15 „ „ „ „
Alt- und Neu-Tuberkulin	69, „ „ 38 = 55,07 „ „ „ „

Die Fälle, bei denen beide Präparate zur Anwendung gekommen waren, gehörten ausnahmslos dem II. und III. Stadium an, so daß gerade der letzten Gruppe eine besondere Beweiskraft zugemessen werden muß.

Während bei der rein hygienisch-diätetischen Behandlung die Zahl der Fälle, welche die Bacillen verlieren, zwischen 12 Proz. (Stauffer) und 20 Proz. (Pickert) schwankt, haben hier von 682 Fällen 361 = 52,93 Proz. die Bacillen verloren.

Gleichgroße Statistiken sind bis jetzt noch von keiner Seite veröffentlicht worden, da die Heilstätten Beelitz über einen Belagraum von 850 Betten verfügen und die Organisation es ermöglicht, das Schicksal der Heilstättenpatienten weiter zu verfolgen.

Andere sehr wertvolle Publikationen über die Heilerfolge der Tuberkulinbehandlung kommen von B. Fränkel, Petruschky, Kayserling, Möller, Bandelier, Röpke, Krämer, Götsch, Kremser, Kurschmann, Jochmann, Max Wolf, Menzer, Wolff-Eisner, Krause, Rotschild, Johne, Saathoff, Weddy-Pönicke, Breke, Schlossmann, Bauer, Engl, Penzolt, Beninde, Friedrich & Laszlo, Weicker, Lüdke, Raw, Turban, Juncker, E. Neisser, Blümel, Wolfsohn, Aufrecht, Pottenger, Szaboky, Frey, Dautwitz, Sorgo, Neumann, Adler, Pfeiffer.

Wie überraschend sich die Stellung unserer Kliniker zum Tuberkulin geändert hat, zeigte bereits der Kongreß in Wiesbaden 1910, sowie eine Umfrage, die die Redaktion der Medizinischen Klinik an alle hervorragenden Internisten hat ergehen lassen. Alle Kliniker mit Ausnahme von Eichhorst, Soltmann, Jaksch waren über gute Erfolge zu berichten imstande.

Die Heilungsvorgänge in den tuberkulösen Herden unter dem Einflusse der Tuberkulinbehandlung.

Bei dem natürlichen Ablaufe des tuberkulösen Prozesses kann das tuberkulöse Organ folgende Veränderungen durchmachen:

1) Bei einer Gruppe von Fällen überwiegt die Bindegewebsproliferation innerhalb des erkrankten Gebietes und es kommt zu einer bindegewebigen Induration. Dieses Narbengewebe pflegt aber oft noch jahrelang Käseherde mit lebensfähigen Tuberkelbacillen zu enthalten — selbst in 20 Jahre alten verkästen Herden findet man noch Riesenzellen und lebensfähige Tuberkelbacillen (Rabinowitsch).

2) Der zweite Ausgang ist uns aus den Untersuchungen verkäster Lymphdrüsen, verkäster Herde in der Lunge und der Pia mater bekannt; es handelt sich hier um ausgedehnte nekrotische Prozesse, bei denen zwischen dem spärlichen Bindegewebe das abgestorbene Organmaterial sowie die zugrunde gegangenen Leukocytenmassen eingebettet sind.

3) Gegenüber der festen Verkäsung bildet die weiche Verkäsung, Zerfall und Verflüssigung der tuberkulösen Herde den dritten Ausgang. Das Entstehen kalter Abszesse, alle Geschwürsformen, Kavernen, Fisteln ist als eine solche weiche Verkäsung und Verflüssigung des tuberkulösen Herdes zu erklären.

Die örtliche Erkrankung kann in jedem Stadium zur Ausheilung oder — was das häufigere ist — zum Stillstand kommen. Gehen im ersten Stadium die Bacillen zugrunde, so ist eine Heilung möglich,

die keine sichtbare Narbe hinterläßt. Bei Heilung oder Stillstand im späteren Stadium findet man derbe narbige Indurationen, welche meistens noch Käseherde einschließen. In der Lunge sind solche Stellen bei Menschen, die nie eine Erscheinung ihrer Tuberkulose gehabt haben, relativ häufig. In den verkalkten Herden findet man neben Verkalkungen noch frische Prozesse, Granulationsgewebe, Tuberkel und Tuberkelbacillen.

In welcher Weise vermag nun das Tuberkulin den Ablauf des tuberkulösen Prozesses zu verändern?

Ziegler, Riehl, Ribbert, Kromeyer, Hansemann, Ackermann sind sich darüber einig, daß die durch das Tuberkulin bewirkten Heilungsvorgänge an und für sich nichts Charakteristisches bieten, sondern auch im Verlauf von Spontanheilungen tuberkulöser Herde häufig zur Beobachtung kommen. Ziegler hat wiederholt hervorgehoben, daß durch das Tuberkulin zwar keine besonders anatomisch gekennzeichneten Heilungsprozesse zustande kommen, aber die Heilungsvorgänge sind häufiger und laufen in einem beschleunigten Tempo ab.

Kromeyer hat nach Ablauf der lokalen und der allgemeinen Reaktion ein Lupusstückchen exzidiert und untersucht: die mikroskopische Untersuchung zeigt das Bindegewbe in unmittelbarer Umgebung der Tuberkel mit einer Unzahl von Rundzellen durchsetzt, welche an einzelnen Stellen so dicht stehen, daß sie das Aussehen einer eitrigen Infiltration hervorrufen. Ebenso finden sich auch in der Epidermis zahllose Rundzellen vor, welche sich teils im Stratum mucosum, teils auch unmittelbar unter der Hornschicht in dichten Haufen angesammelt haben, so daß an einzelnen Stellen kleine pustulöse Herde entstehen.

Die Tuberkel sind von zahlreichen Rundzellen durchsetzt, deren Menge nach der Peripherie hin zunimmt. Auch im Innern von Tuberkeln angehörigen Riesenzellen sind Rundzellen zu erkennen und mehrfach läßt sich konstatieren, daß auch in diesen Tuberkeln ähnlich wie in der Umgebung eine Einschmelzung stattgefunden hat und das Knötchen vermöge einer Art Eiterung zugrunde gegangen ist.

Dementsprechend würde also das Kochsche Mittel auf lupös erkrankte Hautpartien dadurch wirken, daß in der Umgebung der Tuberkeln eine Entzündung ausgelöst wird, welche ihrerseits zu einer „Vereiterung der Tuberkels“ führt.

Die Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Herd in ihrer ersten Phase läßt sich also dahin zusammenfassen, daß das Tuberkulin eine akute Entzündung in der Umgebung des Tuberkels, eine lebhafte Wanderung von Rundzellen um und vor allem in den Tuberkel hervorruft, so daß die histologische Struktur des Tuberkels gesprengt und ein Abtransport der Tuberkelbacillen ermöglicht wird.

Ist der tuberkulöse Herd gegen das umgebende Gewebe scharf abgegrenzt, hat die Abstoßung des nekrotischen Gewebes einmal eingesetzt, so kann auch die zweite Phase der Tuberkulinwirkung in Erscheinung treten.

Eine der wichtigsten Eigenschaften des Tuberkulins, die bisher leider noch nicht genügend studiert werden konnte, ist die, das Bindegewebe zur erhöhten Proliferation anzuregen. Es reichen sogar unsere physikalischen Untersuchungsmethoden aus, um diese Fähigkeit des

Alttuberkulins, das Bindegewebe zur Neubildung zu reizen, zur Anschauung oder vielmehr ins Gehör zu bringen.

Gerade die unter Tuberkulinbehandlung ausgeheilten Lungentuberkulosen sind in vorzüglicher Weise geeignet, diese Narbenbildung befördernde Eigenschaft des Tuberkulins zu demonstrieren. Während im natürlichen Verlaufe der Lungentuberkulose der Stillstand der Erkrankung meistens dadurch in Erscheinung tritt, daß die Atmung über den erkrankten Partien „abgeschwächt“ wird, beobachten wir bei tuberkulinbehandelten Fällen, wo sonst Rasselgeräusche zu hören waren, eine auffallend starke Bindegewebsbildung. Dieselbe ist so stark, daß sie auch das Hörphänomen bestimmt, an Stelle der Rasselgeräusche ist ein lautes verschärftes Atmen zu hören.

Dieses Atmungsgeräusch ist so typisch für unter Tuberkulinbehandlung ausgeheilte Fälle, daß es Kayserling direkt als „Tuberkulinatmen“ bezeichnet hat. Hier gewissermaßen ergänzend möchte ich eine Beobachtung mitteilen, die auch für die energische Beeinflussung des entzündlichen Gewebes unter dem Einflusse des Tuberkulins spricht. Bei drei Fällen von Dupuytrenscher Kontraktur traten nach Alttuberkulininjektion jedesmal so starke Entzündungserscheinungen unter außerordentlich schmerzhafter Verstärkung der Kontraktur auf, daß nur aus diesem Grunde die Behandlung mit Alttuberkulin abgebrochen und durch Neutuberkulin ersetzt werden mußte.

Auch im Obduktionsbild spezifisch behandelter Lungentuberkulosen wurde von Petruschky derselbe Befund erhoben. Leider verfügen wir nicht über ein so reichliches Material von Obduktionen, um diese so wichtige Frage genügend studieren zu können; nur Petruschky hatte im Kochschen Institute Gelegenheit, derartige Beobachtungen zu sammeln. In einer 1901 erschienenen Arbeit hob Petruschky ganz besonders hervor, daß ihm bei keinem der spezifisch behandelten Tuberkulosen eine Verkalkung begegnet sei, sondern das erkrankte Lungengewebe sei völlig durch derbes festes Narbengewebe ersetzt gewesen, ohne daß in diesen Schwielen auch nur die Spur einer Kalkablagerung zu finden war. Auch Engl beschrieb aus der Schlossmannschen Klinik einen solchen Fall; bis jetzt hatte man bei Säuglingen noch nie eine bindegewebige Ausheilung eines tuberkulösen Herdes beobachtet; bei einem Säugling, der mit großen Dosen Tuberkulin behandelt worden war, konnte Engl eine völlige Abkapselung einer Kaverne beobachten. Es wäre dringend zu wünschen, daß diesbezügliche Untersuchungen in möglichst großem Maßstabe wieder aufgenommen werden.

Das Tuberkulin bewirkt also dort, wo die tuberkulösen Veränderungen noch frisch sind, eine frische Granulationsbildung, dort, wo die Veränderungen schon fortgeschritten sind, wurden die käsigen Herde durch die starke Reaktion des umgebenden Gewebes scharf abgegrenzt, und für die Abstoßung flüssig gemacht. Aus der ulzerösen Phthise wird eine fibröse.

Bei spezifisch behandelten Tuberkulösen sehen wir dort die besten Resultate, wo die Reaktion des Organismus zu einer Ausscheidung der Tuberkelbacillen führen kann, z. B. bei der Lungentuberkulose; dort, wo keine Möglichkeit für die Entfernung der Bacillen gegeben ist, sind die Aussichten für eine Radikalheilung nicht so günstig; denn das Tuberkulin vermag in vitro die Tuberkel-

bacillen nicht im geringsten zu schädigen, andererseits scheint der Leukocytenapparat zu versagen, wo es sich um die Abtötung der Tuberkelbacillen handelt; hingegen ist kein Zweifel darüber mehr möglich, daß das Tuberkulin die Resorptionskraft des tuberkulösen Organismus außerordentlich zu steigern vermag, wir wissen nicht, auf welchem Wege diese energische Resorption von Exsudaten, z. B. in der Vorderkammer des Auges vor sich geht, wahrscheinlich dürfte die große Irisoberfläche durch ihren Gefäßreichtum für eine energische Resorption befähigt sein, oft hat man direkt den Eindruck der Auflösung, wenn unter Tuberkulineinwirkung langbestehende große Präzipitate in wenigen Tagen verschwinden.

Aber am günstigsten liegen natürlich die Bedingungen für eine Radikalheilung dort, wo man das infektiöse Moment auch aus dem Körper herausschaffen kann.

Doutrelepont hat seinen persönlichen Eindruck von der Heilwirkung in folgendem Urteil wiedergegeben: „Klinische Beobachtung und histologische Untersuchung bestätigen den günstigen Einfluß des Tuberkulins auf die Hauttuberkulose, aber auch, daß dasselbe als Radikalheilmittel nicht anerkannt werden kann. Wir müssen daher seine Wirkung durch die uns bis jetzt als hilfreich bekannten Verfahren unterstützen."

Das Tuberkulin besorgt nur die Umgrenzung und Abstoßung des tuberkulösen Herdes aus seiner Umgebung; es ist Sache des ärztlichen Eingreifens, das abgestoßene, noch infektionstüchtige Gewebe aus dem Körper herauszuschaffen; deshalb wird es sich empfehlen, bei Lungentuberkulose den Hustenreiz nicht zu unterdrücken, sondern cum grano salis zu steigern, bei Lupösen das tuberkulöse Gewebe entsprechend zu behandeln, bei chirurgischen Tuberkulosen den Organismus von dem aufgesammelten Eiter zu befreien.

Erst nach Entfernung des nekrotisierenden Materials kann die das Bindegewebe zur erhöhten Proliferation reizende Komponente des Tuberkulins in Wirksamkeit treten.

Der Einfluß der Tuberkulinbehandlung auf den tuberkulösen Organismus.

Neben der anatomisch sichergestellten Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Herd beobachten wir eine Reihe von Veränderungen an dem tuberkulinbehandelten Organismus. Freilich lassen sich diese nicht so leicht nachweisen wie die anatomischen Veränderungen, denn sie sind rein funktioneller Natur. Bis jetzt kennen wir nur eine Reihe neuer Funktionen, die sicher noch nicht abgeschlossen ist.

Mit dem eingehenderen Studium dieser Funktionen werden wir sicher neue Tatsachen finden.

Die augenfälligste Tatsache ist die Erscheinung, daß Menschen, die bei den ersten Injektionen auf Bruchteile, $^1/_{100}$—$^1/_{10}$ mg, heftige Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, starke Stichreaktion gezeigt haben, später nach der Behandlung auf 100 mg, also auf 10 000—100 000-fach stärkere Dosis keine sichtbaren Krankheitserscheinungen darbieten. Es hat sich also eine Immunität gegenüber dem Tuberkulin herausgebildet, die sich nicht bloß den im Tuberkulin enthaltenen,

sondern auch den in den toten Bacillenleibern enthaltenen Tuberkulosegiften gegenüber bewährt. In der Tat pflegt sich das ganze Krankheitsbild nach Erreichen einer Immunität gegen größere Tuberkulindosen in dem Sinne zu verändern, als früher vorhandene toxische Zustände verschwinden, ja das ganze Krankheitsgefühl verloren geht, trotzdem im Auswurf noch jahrelang Tuberkelbacillen vorhanden sind, die ihre volle Virulenz im Meerschweinchenversuch erweisen. Im tuberkulinimmunen Organismus scheinen die Tuberkelbacillen zu relativ harmlosen Parasiten geworden zu sein; ein Zustand, der in der Immunitätslehre seine Analogie im Milzbrand und bei den Trypanosomenerkrankungen findet, denn auch hier finden sich noch im Körper im Blute von immunen Tieren vollvirulente Parasiten.

Worauf ist nun diese Unempfindlichkeit, die sich bis zu zwei Jahren erhalten kann, zurückzuführen.

Die Erklärungsversuche für diese länger dauernde Immunität sind noch nicht auf eine sichere Basis auf tierexperimenteller Grundlage gestellt. Der naheliegendste ist, die im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung auftretenden Antikörper dafür verantwortlich zu machen.

Im Verlaufe einer wiederholten Injektion mit Tuberkulin, toten Tuberkelbacillen oder deren Derivaten, treten eine Reihe von Antikörpern auf, die wir nur durch ihr Verhalten gegenüber den Tuberkelbacillen charakterisieren können. Wir wissen nicht, ob die Agglutinine, Präzipitine, Bakteriotropine, Antikutine, komplementbindenden Substanzen Funktionen eines einzigen Eiweißkörpers sind; mehrere Tatsachen sprechen dafür, daß die verschiedenen Funktionen an verschiedenen Körpern hängen, insbesondere die Untersuchungen von E. P. Pick sprechen für die Anschauung.

Aber gerade bei der Tuberkulose liegen die Tatsachen für eine Klarstellung dieser Frage am offensten.

Verfasser unterscheidet bei der Tuberkulose Reagine und echte Antikörper.

Die Trennung dieser „Antikörper im weitesten Sinne“ ist erst dadurch ermöglicht worden, daß Verfasser gefunden hat, daß der tuberkulöse Organismus im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung andere Körper entstehen läßt, als der tuberkulosefreie Organismus.

Im tuberkulosefreien Organismus entstehen im Verlaufe der Behandlung mit irgendeinem Tuberkelbacillenantigen nur Agglutinine, Präzipitine, Bakteriotropine.

Trotzdem die Entstehungsweise und physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser „Antikörper im weitesten Sinne“ mit den echten Antikörpern eine weitgehende Parallelität zeigt, kommt ihnen bei der Verteidigung des Organismus gegenüber den spezifischen Infektionen keine Rolle zu, wie wir aus dem Verhalten der Agglutinine beim Typhus z. B. wissen. Bei der Tuberkulose ist der Nachweis der Verschiedenheit dieser Körper noch viel leichter: Injiziert man einen leicht agglutinablen Stamm von Tuberkulose einem Kaninchen in die Ohrvene, so hat man schon nach 10 Tagen ein wirksames Serum, während die das Nichtangehen der Reinfektion bewirkenden Stoffe erst im Laufe des zweites Monates auftreten.

Das Auftreten dieser Körper im Blute spricht nur dafür, daß ein spezifisches Antigen auf parenteralem Wege zur Resorption gekommen ist; diese Körper sind vielleicht Reaktionsprodukte der

gesunden Körperzellen, weshalb statt des irreführenden Namens Antikörper die Bezeichnung **Reagine** richtiger wäre.

Die Gruppe der echten Antikörper bei Tuberkulose wird durch die die Komplementbindung vermittelnden Substanzen und durch die Antikutine gebildet; Antikörper mit einer von diesen beiden Funktionen können wir nur dort erzeugen, wo eine Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen durch längere Zeit besteht*).

Agglutinine.

Ueber die Technik der Agglutination bei der Tuberkulose sei auf den Abschnitt Agglutination verwiesen. Hier sei nur auf die letzte Arbeit von Arloing & Courmont verwiesen, die auf dem Tuberkulosekongreß 1908 in Washington veröffentlicht wurde.

Die beiden Autoren empfehlen einzig die makroskopische Probe im schmalen Reagenzröhrchen. Der Arloingsche Stamm, der schon auf dem Glyzerin-Agar ein der Hühnertuberkulose ähnliches Wachstum zeigt, trübt die Glyzerinbouillon ziemlich gleichmäßig. 2 ccm der Glyzerinbouillonkultur werden mit fallenden Dosen des zu prüfenden Serums versetzt; nach 2-stündigem Verweilen bei 37 ° wird das erste, nach 12—16 Stunden das definitive Protokoll genommen. Wenn bei der Serumverdünnung 1:5 eine mikroskopische Agglutination mit deutlichem Sediment vorhanden ist, gilt die Reaktion als positiv.

Die von v. Behring eingeführte Testflüssigkeit wurde auf folgende Weise hergestellt: Gut getrocknete Tuberkelbacillen wurden mit einer $^1/_2$-prozentigen Natronlauge — und zwar 1 Liter Natronlauge auf 10 g Bacillen — durch 8 Tage bei 37 ° mazeriert. Die opaleszente Flüssigkeit wird durch Essigsäure neutralisiert und ergab noch in der Verdünnung 1:1000 sichtbare Niederschläge.

R. Koch hat die scharf getrockneten Bacillen lange — bis drei Monate — in Kugelmühlen gehen lassen; dieser Bacillenstaub, in dem keine säurefesten Bestandteile mehr nachweisbar sind, wurde mit Karbolkochsalzlösung so weit verdünnt, daß gegen einen dunklen Hintergrund kaum mehr eine Spur einer Opaleszenz wahrzunehmen ist.

Kitajima verwendet den wässerigen Extrakt aus den durch strömenden Dampf sterilisierten Kulturen, während Koeppen die Bacillen durch eine 33-prozentige Kalilauge aufzuschließen versucht.

Für die Diagnosestellung hat sich aber die Agglutination nicht bewährt, wie die Arbeiten von C. Fränkel, Beck & L. Rabinowitsch, Romberg, Eisenberg & Keller, Nebeltau, v. Gebhart & v. Torday, Szaboky, Grüner beweisen.

---

*) Warum treten nun Antikörper so selten im natürlichen Verlaufe einer Tuberkulose auf?

Vielleicht ist folgende Erklärung diskutabel.

Solange die Infektion rein auf das erkrankte Organ lokalisiert ist, reichen die in die Zirkulation kommenden Antigenmengen nur soweit, um den Organismus tuberkulinempfindlich zu machen. Durch die Tuberkulininjektion zwingen wir aber andere gesunde, wenn auch tuberkulinempfindliche Organe mit dem Tuberkulin in Reaktion zu treten; wie die histologischen Arbeiten von Zieler, Bandler & Kreibich, Pick, Kraus, Daels ergeben, haben die nach der Injektion entstehenden Infiltrate eine „tuberkulose Struktur". Wir erzeugen also anscheinend im gesunden Unterhautzellgewebe eine akute und rasch heilende Tuberkulose. Erst wenn dieser Abheilungsprozeß sich im gesunden Gewebe genügend oft wiederholt hat, gelingt uns der Nachweis der echten Antikörper.

Aus allen diesen Arbeiten geht hervor, daß zwischen Gesunden und Tuberkulösen keine überzeugenden Unterschiede in der Agglutinationsfähigkeit des Serums vorhanden sind.

Dagegen gelingt es leicht beim gesunden Tiere oder Menschen, durch Injektion von Bacillenemulsionen ein relativ wirksames Serum zu erhalten.

Rumpf & Guignand, Moller & Kayserling, Bandelier, Löwenstein, v. Szaboky, Grüner haben bei solchen Fällen hohe Titres erreicht. Bei Behandlung mit Alt-Tuberkulin hingegen scheint die Agglutininbildung nicht einzutreten, von 12 hochimmunisierten Patienten besaßen nur 2 ein wirksames Serum.

Die Prüfung des Agglutinintitres bei Behandlung mit Bacillenemulsionen kann also als eine Kontrolle der erreichten Immunisierungsstufe verwendet werden, hingegen besitzt diese Probe weder eine diagnostische noch eine prognostische Bedeutung.

Präzipitine.

In bakterienfreien Kulturfiltraten scheinen bei der Tuberkulose nur wenig präzipitogene Substanzen vorhanden zu sein, denn die Angaben über die Präzipitation bei der Tuberkulose gehen sehr auseinander.

Bonome hat nicht nur Präzipitation beschrieben, sondern sogar eine Differenzierung zwischen humaner und boviner Tuberkulose mittels der Präzipitation angegeben.

Als präzipitable Substanz verwendet er Organaufschwemmungen von tuberkulösen Tieren. Leber, Milz wurden mit Quarzsand fein verrieben, in 5-proz. Glyzerinwasser fein emulsioniert, zentrifugiert und dann filtriert. Dabei kam Bonome zu folgendem Ergebnis:

Die Blutsera spontan an Tuberkulose Erkrankter üben sowohl auf die Eiweißkörper des frischen Tuberkelgewebes als auch auf die aus den Tuberkelbacillen extrahierbaren Substanzen eine spezifische präzipitierende Wirkung, die allerdings auch bei gesunden Menschen manchmal vorkommt. Von Szaboky hat diese Angaben Bonomes bestätigt und dahin erweitert, daß bei gesunden Tieren nur selten eine Niederschlagsbildung vorkommt.

Zwick hat im Auftrage Dammans die Präzipitation ebenfalls studiert und ist zu dem Resultate gekommen, daß die Präzipitation für die Diagnosestellung nicht geeignet ist. Verfasser hat lange Versuchsreihen angestellt, um eine Präzipitationsreaktion im Serum Tuberkulöser für diagnostische Zwecke ausfindig zu machen, einerseits wurde im Serum nach Präzipitinen, andererseits nach durch Tuberkuloseserum ausfällbaren Substanzen gesucht. Die in einzelnen Fällen auftretenden Niederschläge konnten nicht im Sinne einer spezifischen Reaktion gedeutet werden, zumal im Serum gesunder Menschen ähnliche Fällungen zur Beobachtung kamen. Deshalb ist bei der Beurteilung der Niederschlagsbildung die größte Vorsicht geboten, eine möglichst große Reihen von Kontrollen sind die Voraussetzung für jeden Präzipitationsversuch. Schon bei sehr geringen Zustandsänderungen treten im Serum Fällungen auf; hier sei nur an die Schichtung mit destilliertem Wasser erinnert, die allein genügt, um die Paraglobuline nach Freund & Joachim ausfallen zu lassen.

Auch die physiologische Kochsalzlösung, besonders wenn sie karbolisiert ist, vermag schon allein in manchem normalen Serum Trübung

und Fällung zu bewirken. Für die Lipoidstoffe hat ja Störk nachgewiesen, daß sie allein schon Fällungen im Serum hervorrufen können.

Im Serum hochimmunisierter Patienten hat Verfasser keine Präzipitine nachweisen können, trotzdem dieselben 1000 mg Alt- oder Asparagintuberkulin ohne Reaktion vertragen haben.

Auch bei einem durch zwei Jahre mit großen Dosen von Tuberkulin und durch Hitze getöteten Tuberkelbacillen immunisierten Pferde ließen sich im Serum nur gegenüber dem zur Immunisierung verwendeten Stamme von Tuberkelbacillen eine geringe Menge von Präzipitin nachweisen, sowohl im Tuberkulin als in dem wässerigen Bacillenextrakte; doch war die Menge des entstandenen Niederschlages sehr gering. Vallee & Finzi hingegen haben Pferde mit sehr hohen Dosen, 200—500 mg, lebenden getrockneten Tuberkelbacillen immunisiert und haben gefunden, daß das Serum dieser „hyperimmunisierten" Pferde nicht nur mit den verschiedenen tuberkulösen Antigenen, Tuberkulin und Bacillenextrakten, sondern auch mit dem Serum tuberkulöser Kühe und Hunde Präzipitation gibt, während das Serum gesunder Tiere keinerlei Niederschlagsphänomen geben soll. Bis jetzt sind wir nicht in der Lage, die Präzipitationsmethode für praktische Zwecke dienstbar zu machen.

Die Bakteriotropine.

Durch die Untersuchungen von Wright und seinen Mitarbeitern, von Neufeld & Rimpau wurde nachgewiesen, daß im Verlaufe einer spezifischen Behandlung der Gehalt des Serums an die Phagocytose befördernden Substanzen ein höherer wird. Allerdings ist gerade bei der Tuberkulose die Steigerung des Bakteriotropingehaltes nur eine sehr geringe; wie Neufeld, Böhme nachgewiesen haben, ist die Steigerung eine so geringe, daß man nicht das Verdünnungsverfahren, sondern nur das konzentrierte Serum zur Bestimmung des Opsoningehaltes anwenden darf.

Schon dieser eine Umstand spricht sehr dafür, daß wir der Bestimmung des opsonischen Index nicht die Bedeutung beimessen dürfen, die dieser Methode durch Wright und seine Schüler zugeschrieben worden war. Eine ganze Reihe von Autoren haben das Zählungsverfahren nach Wright als ungenau verurteilt (Böhme, Sauerbeck, Bächer, Neufeld). Auch der Versuch, die Intensität der Phagocytose in vitro als einen Gradmesser der erreichten Immunität aufzufassen, muß als verunglückt abgelehnt werden. Insbesondere Löwenstein hat nachgewiesen, daß die Phagocytose in vitro sich unter ganz anderen Bedingungen vollzieht, als im tuberkulösen Herde; die Phagocytose im tuberkulösen Herd ist ein relativ seltenes Vorkommen; erst bei der sekundären Einwanderung von mehrkernigen Leukocyten zur Zeit der Degeneration des Tuberkels ist wieder die Möglichkeit gegeben, daß die Leukocyten die Tuberkelbacillen und Zelltrümmer in sich aufnehmen. Und trotzdem sehen wir im natürlichen Verlaufe der Tuberkulose nur selten Phagocytose, d. h. intracellular gelegene Tuberkelbacillen. Der Organismus nützt seinen Phagocytenapparat in einer weit wirksameren Weise aus, indem er sie zur Entfernung des ganzen nekrotischen Gewebes kommandiert.

Auch Neufeld hat dagegen Stellung genommen, aus der Zahl der phagocytierten Tuberkelbacillen die Diagnose und Prognose der Tuberkulose herauslesen zu wollen, wie es Wright und seine Schüler getan haben.

Und gerade bei der Tuberkulose bedarf es keiner künstlichen Versuchsänderung in vitro, da wir ja durch den Eiter genügende Unterlagen für die histologische Untersuchung besitzen, um uns über die Vorgänge im tuberkulösen Herd zu orientieren.

Löwenstein hat die intracelluläre Lagerung der Tuberkelbacillen in den Leukocyten und den epitheloiden Zellen des Auswurfs studiert und ist dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen: Die intracelluläre Lagerung kommt im natürlichen Verlauf der Tuberkulose selten vor, am häufigsten bei Fällen mit ausgesprochen chronischem Verlaufe, wo die Krankheit 10—20 Jahre besteht; bei frischen Fällen wurde sie nur beobachtet in Fällen, die eine ausgesprochen günstige Prognose darboten.

Am häufigsten wurde die intracelluläre Lagerung in Fällen beobachtet, die lange Zeit mit Alt- oder Neutuberkulin behandelt worden waren. Die Zahl der Bacillen innerhalb eines Eiterkörperchens schwankt zwischen 1—10; in großen Einkernungen sind manchmal bis 20 zu zählen. Pfeiffer, Bandelier & Röpke, Kohls bestätigten diese Beobachtungen.

Prognostische Schlüsse aber sind aus der intracellulären Lagerung der Tuberkelbacillen nicht zu ziehen.

Das Auftreten von Komplementbindungskörpern.

Nachdem Wassermann & Bruck gefunden hatten, daß die die Komplementbindung vermittelnden Körper sich in der Regel bei längere Zeit mit Tuberkulin behandelten Patienten vorfinden, war es natürlich, daß sie die vorhandene Tuberkulinresistenz mit den von ihnen gefundenen Antikörpern in Zusammenhang brachten. Analog den Vorstellungen über die Wirkung des Diphtherieserums nahmen die beiden Forscher an, daß diese Antikörper das noch in Zirkulation befindliche Tuberkulin abfangen.

Als nun Citron, später auch Wassermann & Bruck selbst, Lüdke, Wolf & Mühsam, S. Kohn, Czastka, Bermbach, Löwenstein, Michaelis & Eisner auch an vorgeschrittenen, aber nicht spezifisch behandelten Tuberkulosen dieselben Antikörper entdeckten, konnten sie keinen Parallelismus zwischen Tuberkulinresistenz und Antikörpergehalt beobachten, ja Weil & Strauss behaupteten sogar in den Fällen, wo Komplementbindung vorhanden war, nicht nur keine erhöhte Tuberkulinresistenz, sondern ausgesprochene Ueberempfindlichkeit vorgefunden zu haben. Engl & Bauer, Citron, Löwenstein, Lüdke hingegen haben fast in allen Fällen, wo eine Tuberkulinimmunität vorhanden war, auch diese Antikörper nachweisen können. Diese sich widersprechenden Angaben sind damit zu erklären, daß in den einzelnen Arbeiten eine verschiedene Technik des Antikörpernachweises eingehalten wurde.

Die diagnostische Bedeutung ist auf Grund der Arbeiten von Jochmann, Wolff-Eisner, Michaelis & Eisner gering anzuschlagen; Bruck, Lüdke haben in je einem Falle von miliarer Tuberkulose Komplementbindung vorgefunden, Kohn, Meyer hingegen in 3 Fällen

eine negative Reaktion bis zum Tode beobachtet. SCHÜTZ hat die Methode bei der Tuberkulose des Rindes mit sehr gutem Erfolge angewandt, während BACH die diagnostische Bedeutung leugnet.

Dagegen stimmen die meisten Autoren in dem Punkte überein, daß im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung fast ausnahmslos die Komplementbindungskörper auftreten, aber nur in solchen Fällen, bei welchen wirklich eine Tuberkulose besteht. Schon CHRISTIAN & ROSENBLATH, später LÖWENSTEIN haben beim Menschen nachgewiesen, daß es nicht gelingt, bei gesunden Tieren Antikörper hervorzurufen, die mit Tuberkulin Komplementbindung geben.

Daß es sich hier um echte Antikörper handelt, haben die Versuche von LÖWENSTEIN ergeben; als das wichtigste Kriterium eines echten Antikörpers muß anerkannt werden, daß er nicht bloß in vitro, sondern auch im lebenden Organismus mit dem Antigen in Verbindung tritt; genau wie der Titre des Tetanusantitoxins, z. B. nach der Injektion von Tetanustoxin absinkt, so muß auch der Titre des Serums an Tuberkuloseantikörpern nach der Injektion von Tuberkulin absinken. LÖWENSTEIN prüfte nun den Gehalt des Serums an Tuberkulinantikörpern 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30 Tage nach der Injektion und konstatierte, daß diese Antikörper kurz nach der Tuberkulininjektion völlig verschwanden und erst allmählich wieder auftraten. Ungefähr vom 12. Tage an nach der Injektion wurden sie nachweisbar und erst gegen den 30. Tag wird der Höchstgehalt erreicht. Diese Versuche sind aber nur an Tuberkulosen durchführbar, die eine Immunität gegen rund 100 mg Tuberkulin erreicht haben. Es verhalten sich also diese Antikörper genau so wie die uns bekannten Antitoxine.

Sie sind nicht identisch mit den Agglutininen und auch nicht mit den Phagocytose befördernden Substanzen des Blutserums.

Die Antikutine.

Wie verhält sich die Empfindlichkeit der Haut gegenüber dem Tuberkulin während der spezifischen Behandlung?

HAMBURGER, LENHARTS, GROSS, ARONADE waren die ersten, die das Verschwinden der Hautempfindlichkeit nach Erreichung einer Immunität gegen hohe Dosen Tuberkulin beschrieben haben. HAMBURGER gibt an, daß schon bei einer Immunität gegen die subkutane Injektion von 1 mg Alttuberkulin die Haut auch gegen konzentriertes Tuberkulin unempfindlich werde. Diese Beobachtung wurde von allen Seiten bestätigt.

Als Ursache dieser Immunität haben PICKERT & LÖWENSTEIN Antikörper im Blute von mit Tuberkulin behandelten Patienten nachgewiesen, die imstande sind, die Hautwirkung des Tuberkulins zu neutralisieren. Die Technik des Versuches war dabei folgende: bei sicher luesfreien Patienten mit einem positiven Bacillenbefund wurde 14—20 Tage nach der letzten Tuberkulininjektion von 500—1000 mg ein Aderlaß gemacht. Das Serum wurde dann mit Tuberkulin in einem derartigen Verhältnis gemischt, daß 1-, 2- und 5-proz. Tuberkulinlösungen entstanden. Diese Mischungen wurden nach 2 Stunden Verweilens im Brutschranke noch 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt. Gleichzeitig wurden Kontrollen mit normalem Menschen- oder Pferde- oder Kaninchenserum oder mit Kochsalzlösung in derselben

Weise angesetzt. Dann wurden Patienten mit diesen Tuberkulinserummischungen kutan derart geimpft, daß die Kontroll- und die Versuchsimpfung in gleicher Höhe ca. 8 cm voneinander entfernt angesetzt wurde. Nach 48 Stunden wird dann die Begutachtung vorgenommen. Nötig ist, daß man wenigstens 20 Patienten zur Prüfung eines Serums verwendet, da viele Patienten auf so niedrige Tuberkulinkonzentrationen überhaupt nicht reagieren, andererseits durch hochempfindliche Individuen, die schon auf 1-proz. Tuberkulinlösung mit bullösen Papeln reagieren, der Wirkungswert des Serums nicht zum Ausdruck kommt.

Nur haben Pickert, Löwenstein auch untersucht, ob nicht auch spontan bei schweren, aber lange bestehenden Lungentuberkulosen auch diese „Antikutine“ vorkommen. In der Tat haben sich bei 9 von 45 untersuchten Fällen, die sämtlich trotz anfänglich schwerer Erkrankung einen günstigen Verlauf genommen hatten, diese Antikörper gefunden. **Also bedient sich der tuberkulöse Organismus zur Abwehr der tuberkulösen Infektion derselben Stoffe, deren Entstehung wir künstlich durch die Behandlung mit Alt-Tuberkulin erzwingen.**

Der Nachweis dieser Stoffe im Blute nicht spezifisch behandelter Patienten ist deshalb so wichtig, weil wir zum ersten Male — abgesehen von dem anatomischen Bild — eine Vorstellung dafür gewinnen, in welcher Weise sich der tuberkulöse Organismus gegen das Weiterschreiten der Infektion verteidigt.

Im Blute von tuberkulinbehandelten Patienten wurden die Antikutine dann von Hamburger & Monti, v. Pirquet, Escherich, Citron, White, von Norman & Graham bestätigt. Grüner hat versucht, im Marmorekserum sie nachzuweisen, aber ohne Erfolg.

Löwenstein beschreibt diese Antikörper als echte Antikörper, die sich ebenfalls nur im tuberkulösen Organismus erzeugen lassen. In ihrer Entstehungsweise, in den Bindungsgesetzen gegenüber dem Tuberkulin in vitro und in vivo, gegenüber den physikalischen Einflüssen zeigen sie mit den echten Antitoxinen einen völligen Parallelismus. Trotzdem ist es aber weder Arloing noch Löwenstein gelungen, ein Serum zu gewinnen, das tuberkulöse Meerschweinchen vor der tödlichen Tuberkulindosis schützte.

Die Wirkung von Tuberkulin auf das morphologische Blutbild.

Die schönen Untersuchungen Arneths über das histologische Blutbild der Lungentuberkulose sind hier maßgebend. Beim gesunden Erwachsenen verteilen sich die neutrophilen Leukocyten im Blute in folgender Weise:

Einkernige (mit rundem oder gebuchtetem Kern)	5	Proz.
Zwei Kerne oder Schleifenbildung	35	„
Drei Kerne	41	„
Vier Kerne	17	„
Fünf Kerne	2	„

Bedroht eine Infektion den geschwächten Organismus, so verschiebt sich das Verhältnis der Leukocyten insofern ganz bedeutend, als die weißen Blutkörperchen mit ein oder zwei Kernen gegenüber den drei- oder vier- oder mehrkernigen viel zahlreicher werden. Ein Fall von Lungentuberkulose, welcher einen tödlichen Ausgang hatte, sei hier aus dem Arnethschen Werk zitiert. Zählresultat 16100:

Einkernige	46	Proz.
Zweikernige	49	„
Dreikernige	5	„

ARNETH beobachtete nun in einer größeren Reihe von Fällen, daß sich im Verlaufe einer erfolgreich durchgeführten Tuberkulinkur das normale Verhältnis zwischen den ein- und zweikernigen einerseits und den drei- und mehrkernigen Leukocyten andererseits wiederherstellte. ARNETH empfiehlt daher mit gutem Recht, diese Methode der Blutuntersuchung noch bei der Stellung der Prognose heranzuziehen.

Leider sind diese Untersuchungen von keiner Seite aufgenommen worden, nur Arbeiten mit sehr kleinem Versuchsmaterial sind erschienen. Nach eigenen Versuchen sinkt die Leukocytenzahl bis zur 6. Stunde nach der Injektion. Das Verhältnis zwischen Lympho- und Leukocyten verschiebt sich sehr zugunsten der ersteren.

Nach 12 Stunden ist noch immer eine prozentuale Vermehrung der Lymphocyten vorhanden; nach 20 Stunden kommt es zu einer geringgradigen Leukocytose, die aber 8—10000 nicht übersteigt; je stärker die Stich- und die Lokalreaktion, desto deutlicher ist die Leukocytose; doch tritt die Stich- und die Lokalreaktion immer viel früher als die Leukocytose ein, die nicht länger als 16 Stunden dauert. Bei großen Dosen, z. B. von 100 mg aufwärts, ist die Herd- und Allgemeinreaktion schon nach 3 Stunden vorhanden, während die Leukocytose erst nach 16—18 Stunden beginnt.

Die Wahl des Präparates ist dabei gleichgültig, Bacillenemulsion oder Alttuberkulin zeigen hierin keinen Unterschied; aber auch der von MARYAN FRANKE behauptete Unterschied zwischen humanem und bovinem Tuberkulin wurde von Schülern EBERTS in Leipzig als unrichtig erwiesen.

Ueber die theoretischen Vorstellungen betreffend das Zustandekommen der spezifischen Reaktion.

ROBERT KOCH hat folgende Vorstellung über die Entstehungsweise der spezifischen Reaktion geäußert:

„Das Tuberkulin enthält eine gewisse Menge der nekrotisierenden Substanz, von welcher eine entsprechend große Dosis auch beim Gesunden gewisse Gewebselemente, vielleicht die weißen Blutkörperchen oder ihnen nahestehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigentümlichen Symptomenkomplex bewirkt. Beim Tuberkulosen ist aber eine sehr viel geringere Menge nötig, um an bestimmten Stellen, nämlich da, wo Tuberkelbacillen vegetieren und bereits ihre Umgebung mit denselben nekrotisierenden Stoffen imprägniert haben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen von Zellen nebst den damit verbundenen Folgeerscheinungen für den Gesamtorganismus veranlassen.“

BABES, MATHES sehen die Ursache der Reaktion in einer Summation des im tuberkulösen Herde befindlichen und des injizierten Tuberkulins. MARMOREK, PREISICH & HEIM sind der Ansicht, daß das Tuberkulin die im Körper befindlichen Tuberkelbacillen zu einer stärkeren Giftbildung anrege, eine Meinung, die jetzt wohl gänzlich verlassen ist.

Eine Vorstellung, die den bei der Reaktion sich abspielenden Vorgängen am ehesten gerecht wird und das histologische Bild der

Reaktion verständlich macht, ist von Ehrlich entwickelt und durch elegante Versuche von Wassermann & Bruck nachdrücklichst gestützt. Ehrlich nimmt zur Erklärung der lokalen Reaktion an, daß ein tuberkulöser Herd gleichsam wie eine Zwiebel von mehreren Zellschichten umgeben sei. Die innerste, dem Krankheitsherde zunächst gelegene, sei ganz mit Stoffwechselprodukten des Tuberkelbacillus durchtränkt, die mittlere eben durch diese Produkte geschädigt, und die äußere noch vollkommen unbeeinflußt und gesund.

Trifft nun das Tuberkulin, künstlich eingeführt, den Tuberkuloseherd, so wird weder die innere, schon ganz mit Tuberkulin durchtränkte, noch die äußere, gesunde Schicht von jenem Reiz berührt werden, sondern die Reaktion wird durch die Wirkung des Tuberkulins auf die mittlere, bereits geschädigte Zellage ausgelöst werden.

Wassermann & Bruck haben nun tatsächlich in der Umgebung tuberkulöser Herde ihre Komplementbindung vermittelnden Tuberkulose-Antikörper nachgewiesen. Die lokale Reaktion tritt deshalb ein, weil das Tuberkelbacillenpräparat durch seinen Antikörper, der nach Ehrlich in der mittleren Zellschicht zu suchen war, in das Gewebe hineingezogen wird und bei diesem Vorgange ebenso wie in vitro auch Komplement an dieser bestimmten Stelle konzentriert wird.

Die Anschauung, daß Antikörper spezifischer Natur das Tuberkulin erst giftig machen, gewann bald mehr Boden, als durch v. Pirquet und Schick die Erscheinungen der Serumkrankheit aufgedeckt wurden.

Durch die Untersuchungen von Hamburger, Schlossmann ist einwandsfrei der Beweis erbracht worden, daß das Tuberkulin keine „primäre Giftigkeit“ (Hamburger) besitzt, daß es selbst in sehr großen Dosen tuberkulosefreien Menschen ohne die geringsten Krankheitserscheinungen injiziert werden kann.

Analog ihren Feststellungen über das Zustandekommen der Serumkrankheit vermuteten nun v. Pirquet und Schick auch bei der Tuberkulinreaktion, daß aus dem im tuberkulösen Organismus vorhandenen Antikörper und dem Tuberkulin eine neue giftige Substanz entstehe, als deren Wirkung die bekannten Symptome betrachtet werden müssen.

Wolff-Eisner betrachtet die Tuberkulinreaktion im Lichte der Endotoxintheorie. Auch dieser Forscher vermutet im tuberkulösen Organismus Antikörper, Lysine, welche aus dem Tuberkulin bzw. den Tuberkelbacillen die giftigen Stoffe frei machen.

Die Auffassung der Tuberkulinreaktion als einer Antikörperreaktion gewann an Wahrscheinlichkeit, als die passive Uebertragung der Serumüberempfindlichkeit auf gesunde Tiere anscheinend geglückt war.

Bei der Tuberkulose des Menschen schien die Uebertragung doch nicht möglich zu sein; denn Säuglinge von positiv reagierenden Müttern haben nie eine positive Reaktion geboten, obzwar doch gerade beim Menschen durch diesen großartigsten Transfusionsversuch die Versuchsbedingungen außerordentlich günstig lagen. Trotzdem bei Menschen alle Antikörper die Placenta passieren können — im Gegensatz zu Schaf und Rind — waren die die Tuberkulinempfindlichkeit verursachenden Körper nicht auf diese Weise sichtbar zu machen.

Faludi untersuchte die Säuglinge von 120 positiv reagierenden Müttern, und kein einziger Säugling reagierte.

Yamanouchi versuchte als erster die die Ueberempfindlichkeit beim tuberkulösen Menschen verursachenden Körper dadurch nachzuweisen, daß er Blutserum von tuberkulösen Menschen Kaninchen injizierte; daraus, daß die so vorbehandelten Tiere einer späteren Injektion von Tuberkulin oft akut unterlagen, schloß dieser Forscher auf die Uebertragbarkeit der Tuberkulinempfindlichkeit. Kraus & Dörr, Röpke haben sich bereits gegen die Beweiskraft dieser Versuche ausgesprochen; insbesondere hebt Dörr mit Recht hervor, daß 24 Stunden nach der sensibilisierenden Injektion von 5 ccm Blut von Tuberkulösen nicht einmal, sondern 2—3mal 0,5—1,0 ccm Tuberkulin oder einer Bacillenemulsion injiziert wurden; als Yamanouchi diese Resultate auch mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen wiederholte, erhielt er unsichere Ergebnisse. Lesné & Dreyfuss, Bauer wiederholten die Versuche, in dem sie mit Serum tuberkulöser Menschen vorbehandelten Meerschweinchen und Kaninchen 24 Stunden nach der Vorbehandlung Tuberkulin injizierten. Bauer fand in 100 Proz. seiner kleinen Versuchsreihe Temperatursteigerung. Lesné & Dreyfuss bei intracerebraler Injektion in 33 Proz. Exitus. Während die französischen Autoren diesem Symptom der Temperatursteigerung keine Bedeutung beimaßen, empfahl Bauer die Methode zu diagnostischen Zwecken.

Bald darauf zeigten Römer und Joseph, daß Tuberkulin allein bei gesunden Meerschweinchen eine Temperatursteigerung bewirke, Novoty ergänzte diesen Befund dahin, daß die Vorbehandlung mit Normalserum zur Hervorrufung einer Tuberkulin-Temperatursteigerung genüge.

Da die Temperatursteigerung also nicht als brauchbares Kriterium angesehen werden konnte, versuchte Helmholz durch die Kutanimpfung bei Meerschweinchen nachzuweisen, daß im Serum tuberkulöser Meerschweinchen wirklich ein die Ueberempfindlichkeit übertragender Körper vorhanden sei. Seine positiven Resultate sind aber von Joseph mit Recht angefochten worden. Die Kutanprobe sei sowohl nach der positiven als der negativen Seite hin beim Meerschweinchen unzuverlässig, jedenfalls in diagnostischer Hinsicht der Intrakutanreaktion weit unterlegen. Bei keinem der mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen und Schafe behandelten gesunden Meerschweinchen konnte ein sensibilisierender Körper durch die Intrakutanreaktion nachgewiesen werden.

Bis jetzt war also der Beweis eines Ueberempfindlichkeitüberträgers im Serum nicht geglückt. Um so mehr überraschten neue Versuche Bails, in denen zweifellos durch die intraperitoneale Injektion von Brei aus hochtuberkulösen Organen (Leber, Drüsen, Milz) in 24 Stunden eine Empfindlichkeit gesunder Meerschweinchen gegen 1,0 ccm Tuberkulin erreicht wurde. Die Empfindlichkeit war um so ausgesprochener, je weiter die Tuberkulose der verwendeten Organe vorgeschritten war, wobei die Herkunft der Organe — Kaninchen oder Meerschweinchen — belanglos war.

Angesichts der Wichtigkeit dieser Frage wurde die Frage der Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit auch von Onaka nachgeprüft und bestätigt. Hingegen kamen Kraus, Löwenstein und Volk einerseits, Joseph andererseits zu dem entgegengesetzten Resultat; es gelang auf keine Weise, diesen Reaktionskörper im Blute oder in den Organen von tuberkulösen Meerschweinchen nachzuweisen.

Bail hat aber wieder eine neue große Versuchsserie mitgeteilt, die die Regelmäßigkeit seiner Befunde erhärtet. Die obigen Autoren haben die intraperitoneale und die sehr verläßliche Intrakutanreaktion zum Nachweis des Antikörpers benützt.

Die Tuberkulinreaktion ist nach diesen Autoren nicht als eine Anaphylaxiereaktion aufzufassen, denn der Symptomenkomplex bei tuberkulösen Meerschweinchen nach intravenöser oder intraperitonealer Injektion von Tuberkulin entspricht in keinem Punkte, wie das auch Joseph betont hat, weder toxikologisch noch anatomisch dem für die Anaphylaxie charakteristischen Bilde. Auch folgendes Moment spricht gegen den Anaphylaxiecharakter: Es gelingt nicht, mit Tuberkulin oder mit noch so großen Mengen toter Bacillen Meerschweinchen empfindlich für Tuberkulin zu machen, dagegen gelingt es leicht, Meerschweinchen mit toten Tuberkelbacillen gegenüber der intravenösen Injektion von Tuberkelbacillen anaphylaktisch zu machen; also ist man gezwungen, die Auffassung der Tuberkulinreaktion als eines anaphylaktischen (d. h. durch einen im sensibilisierten Organismus vorhandenen Antikörper bewirkten) Vorganges fallen zu lassen.

Hier sei noch der Auffassung gedacht, die Löwenstein seit dem Jahre 1904 vertreten hat. Löwenstein hat die Tuberkulinempfindlichkeit mit der von v. Behring zuerst beobachteten histogenen Ueberempfindlichkeit bei hoch tetanus- oder diphtherieimmunisierten Tieren verglichen. v. Behring hat das Phänomen beobachtet, daß die Größe der letalen Dosis des Diphtheriegiftes für das Meerschweinchen sinkt, wenn nicht die ganze letale Dosis auf einmal, sondern auf mehrere Tage verteilt in Bruchteilen injiziert wird. Der Vorgang bei der Sensibilisierung des tuberkulösen Organismus scheint ein ähnlicher zu sein, es kommen immer nur kleinste Dosen von Tuberkulose-Antigenen zur Resorption, so daß der tuberkulöse Organismus sich in einer ähnlichen Verfassung den Tuberkuloseantigenen gegenüber befindet, wie das mit kleinen Dosen Diphtherietoxin vorbehandelte Meerschweinchen gegenüber dem Diphtheriegifte. Bei Versuchen, die darauf gerichtet waren, eine die Wirkung des Diphtherietoxins verstärkende Substanz im Blute vorbehandelter Meerschweinchen aufzufinden, sind ergebnislos verlaufen, auch Organbrei von solchen Tieren war nicht imstande, die Wirkung von untertödlichen Diphtherietoxindosen zu verstärken.

Jedenfalls muß dafür eine Ursache gefunden werden, daß nur der mit lebenden Tuberkelbacillen infizierte Organismus gegenüber Tuberkulin empfindlich wird, mag diese Ursache intracellulär oder in den Körpersäften gelegen sein.

Wie weit nun die Allergie in teleologischem Sinne zu deuten ist, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen.

Schon v. Behring hatte auf Grund seiner Diphtherie- und Tetanustoxinstudien den bedeutsamen Schluß gezogen, daß eine Erhöhung der Empfindlichkeit für das Diphtheriegift zugleich eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber den spezifischen Bacillen in sich schließe: „Man kann sich vielleicht vorstellen, daß bei gesteigerter Giftempfindlichkeit auf die Einführung lebender Bakterien mit einer lebhafteren Lokalreaktion geantwortet wird, und das zu einer Zeit, wo die Zahl der Bakterien noch klein ist, und daß infolge der frühzeitig eingetretenen Lokalreaktion der Vermehrung der Bacillen noch besser Einhalt getan wird, als wenn die Giftempfindlichkeit gering ist.“

Auch für Römer ist die Tuberkulinreaktion der Ausdruck der Kampffähigkeit des Organismus gegenüber dem Tuberkelbacillus, denn ohne Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin hat Römer keine Immunität beobachten können. Schafe, die eine relativ hohe Immunität gegenüber lebenden Tuberkelbacillen aufwiesen, zeigten sich Tuberkulin gegenüber außerordentlich empfindlich; 0,0001 g Tuberkulin löste eine heftige, 2 Tage dauernde Fieberreaktion aus; es war Römer nicht möglich, eine Zunahme der Tuberkulinresistenz bei diesen Tieren zu erzielen.

Völlig unabhängig von Römer hat auch Hamburger diese Beobachtung gemacht; eine Immunität gegen die kutane Reinfektion war erst dann eingetreten, wenn die Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin eingetreten war; deshalb ist auch Hamburger die Tuberkulinempfindlichkeit ein Indikator der relativen Tuberkulose-Immunität.

Andrerseits wissen wir auch, daß die Tuberkulinreaktion nur bei den kachektischen Formen der Tuberkulose mit absolut ungünstiger Prognose ausbleibt. Aber auch bei der Verwertung dieser Tatsache zu Schlüssen, ist Vorsicht geboten, denn Kraus, Löwenstein und Volk haben nachgewiesen, daß bei schweren Kachexien, z. B. durch Choleragift bewirkte, es überhaupt nicht möglich ist, Hautreaktionen zu erzielen, auch nicht mit hohen Dosen von intrakutan injiziertem Diphtheriegift.

Hier können wir nicht von einer Erschöpfung des Antikörpervorrates sprechen, sondern für das Ausbleiben der Reaktion müssen eben noch andere, neue Gesetze ausfindig gemacht werden.

Die Tuberkulinanwendung bei progressiver Paralyse.

Bereits im Jahre 1888 hat Wagner von Jauregg darauf aufmerksam gemacht, daß in der ziemlich umfangreichen Kasuistik über die sogenannte Heilung der progressiven Paralyse Eiterungsprozesse infolge von phlegmonösen Entzündungen, von Decubitus, von Knochenerkrankungen eine große Rolle als Heilfaktoren spielen. Von dieser Beobachtung ausgehend hat v. Halban 1902 schon den Vorschlag gemacht, künstlich Fieber und Eiterungsprozesse zu erzeugen, indem man abgetötete Kulturen, besonders Streptokokken, solchen Patienten injiziert.

Wagner v. Jauregg hat nun das Tuberkulin deshalb gewählt, weil über seine Wirkung auf den Menschen schon ausreichende Erfahrungen vorliegen, während die Wirkung abgetöteter Streptokokken doch nicht genau vorauszusehen ist.

Die Dosierung ist natürlich anders als bei einer Tuberkulose; Wagner beginnt mit 5—10 mg und steigt mit 1—2-tägigen Intervallen rasch auf das Doppelte der vorausgehenden Dosis, so daß manche Patienten in 12—15 Injektionen, die in rund 30 Tagen verabreicht werden, schon 1 ccm reines Tuberkulin als Enddosis erhalten.

Die Reaktionen sind bei diesen Kranken in der Regel nicht besonders heftig; manche Fälle allerdings sind nicht über 30 mg hinausgekommen, weil die Behandlung wegen der heftigen Reaktionen ausgesetzt wurde, doch hat man gerade bei diesen heftig reagierenden Fällen sehr befriedigende Resultate beobachtet mit weitgehenden und lange dauernden Remissionen.

Pilcz hat über 86 nach dieser Methode behandelte Fälle von progressiver Paralyse berichtet, mit ebenfalls günstigem Resultate; er fand bei 60 Proz. eine unleugbare Besserung, und zwar bei 26 Proz. eine so bedeutende Besserung, daß die Kranken wieder erwerbsfähig wurden.

Von Interesse ist, daß der Ausfall der Wassermannschen Reaktion nur in sehr wenigen Fällen negativ wurde; auch in den therapeutisch am besten beeinflußten Fällen wurde keine Aenderung im Ausfall der Reaktion bewirkt (nach Wagner). Zwischen dem Negativwerden des Wassermann und den Remissionen der Paralyse besteht kein Parallelismus.

In der letzten Zeit hat v. Wagner die Tuberkulinkur mit der Quecksilberbehandlung kombiniert, an einem Tage wird Tuberkulin, am nächsten Tage Hydrargyrum succinamid. 0,02 injiziert. Die Resultate waren günstig, es wurden keine schädlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Andere Tuberkulinpräparate.

Welche Gesichtspunkte haben die Forscher bei der Herstellung neuer Tuberkuline geleitet?

Ein Teil ging von der Ansicht aus, daß es nicht die spontan in Lösung gehenden Stoffe der Tuberkelbacillen seien, welche sich am besten für die Immunisierung eignen, sondern die unlöslichen. Hierher gehören in erster Linie die Versuche von v. Behring.

Andere Autoren glaubten annehmen zu müssen, daß das Alttuberkulin durch eingreifende chemische Prozesse gewonnen sei, insbesondere das Erhitzen müsse die spezifischen Bestandteile zerstören. (Landmann, Denys, Beranek.)

Ein anderer Teil hielt dafür, daß Alttuberkulin mit der Leibessubstanz von Tuberkelbacillen gemischt, die besten Resultate geben müsse. (Beranek, Sahli, Wolff-Eisner.)

Eine andere Gruppe hielt das Alttuberkulin für zu toxisch und suchte ein wirksames, aber keinerlei Reaktionen verursachendes Präparat herzustellen.

Dieses Ziel suchten die einen dadurch zu erreichen, daß sie Bacillenstämme zur Tuberkulingewinnung benützten, die für den Menschen nicht pathogen waren; die anderen dadurch, daß sie auf chemischem Wege die toxischen Substanzen von den immunisierenden zu trennen versuchten.

Eine Reihe von Forschern hingegen verließ insofern die Wege R. Kochs, als sie nach Substanzen fahndeten, die in vitro die Tuberkelbacillen schon morphologisch zu verändern scheinen. Sie extrahierten die Tuberkelbacillen mit Agentien, die die Säurefestigkeit beeinträchtigten und verwendeten sowohl die Extrakte als die extrahierten Bacillenleiber zur Immunisation.

Die v. Behringschen Tuberkulosevaccins.

Ueber die jahrelangen, außerordentlichen Anstrengungen v. Behrings gibt leider nur eine kurze in den Behringswerk-Mitteilungen enthaltene Uebersicht dürftigen Aufschluß. Zweifellos sind die hier entwickelten Anschauungen durch eine sehr mühsame Forschung gewonnen.

Die Bemühnugen v. Behrings zielten darauf ab, die Bedingungen festzustellen, von welchen die immunisierende Fähigkeit der Tuberkelbacillen abhängig ist.

Durch kalten Alkohol kann man aus den Tuberkelbacillen gewisse Bestandteile herauslösen, ohne die Vaccinationskraft der „Restbacillen“ zu beeinträchtigen. Sowie man dann aber noch weitere lipoide Substanzen aus den Restbacillen zu entfernen versucht, geht die vaccinierende Fähigkeit verloren.

„Der erste Alkoholätherextrakt ist nur insofern toxisch wirksam, als darin noch Tuberkelbacillen bei der mikroskopischen Untersuchung nachweisbar sind, was in überraschend reichem Maße der Fall zu sein pflegt. Durch die Entfernung der primär alkohollöslichen Somatinmasse werden die restierenden Tuberkelbacillen außerordentlich sensibel gegenüber den atmosphärischen Agentien.“ Diese Labilität führt von Behring auf die Freilegung genuiner Lecithide, welche besonders leicht zersetzlich sind, zurück. Zur Konservierung empfiehlt v. Behring Chloralhydrat, Glyzerin und Neutralfette.

Bei seinen weiteren Versuchen unterschied v. Behring zunächst zwischen den wasserlöslichen und den wasserunlöslichen Bestandteilen des Tuberkelbacillus. Die in destilliertem H_2O löslichen, an welche die Tuberkulinwirkung gebunden ist, nennt v. Behring TV. (Volutin nach A. Meyer), die in Salzlösungen löslichen Globulinkörper TL (Lythin); beiden kommt für die Vaccination keine Bedeutung zu.

Andererseits scheint die chemische Integrität durch diesen Prozeß doch zu weit verletzt zu sein, denn auch den wasserunlöslichen somatischen Anteilen kommt keine Vaccinationskraft zu, wenn die TV.-Substanz gänzlich ausgewaschen wurde. Diesen in Wasser unlöslichen, hauptsächlich aus lipoider Substanz bestehenden Anteil nennt v. Behring TC., in der Annahme, „daß sie ein Analogon des Schmiedtschen Cystins ist“.

Von den Leitsätzen seien hier folgende mitgeteilt:

„1) Von Bovovaccin werden im Rinderorganismus lipoide Derivate des in den intakten Bacillen enthaltenen Lecithinnukleins abgespalten.

2) Die lipoiden Lecithinderivate sind oxophil und verbinden sich mit der Kernsubstanz der von adenoiden Keimzentren abstammenden Zellen.

3) Zu den von den adenogenen Keimzentren abstammenden Zellformen rechne ich die amöboiden Leukocyten, ferner die vaskulären und alveolaren Endothelien sowie die Deckzellen der serösen Häute.

4) Nach meiner Auffassung gibt es demgemäß im vaccinierten Rinderorganismus lebensfähige Zellformen, deren Kernsubstanz bakteriogene und animalische Lecithinproteinderivate vereinigt.

5) Auf die intracelluläre Existenz einer von Tuberkelbacillen abstammenden C.-Substanz führe ich die Tuberkelüberempfindlichkeit zurück.

6) Die Tuberkulinwirkung der Tuberkelbacillen ist an die Anwesenheit eines Pyrimidinderivates im TV. gebunden.

7) Von diesem Pyrimidinderivat, welches mein früherer Mitarbeiter Kitashima als eine Thyminsäure isoliert hat, nehme ich an, daß es zum TC. eine spezifische Affinität hat und im Rinderorganismus die intracelluläre TC.-Verbindung aus dem Zellbestande in ähnlicher Weise herauszulösen imstande ist, wie nach den Untersuchungen

Ransoms das erythrocytäre Cholesterin vom Saponin herausgelöst wird.

8) Das TC. ist in Wasser unlöslich, aber löslich in Aether, Chloroform, Chloralhydrat und anderen fettlösenden Körpern.

9) Das TV. ist in Wasser löslich. Ebenso sind auch die mit Tuberkulinwirkung behafteten TV.-Präparate in reinem oder salzhaltigem Wasser löslich.

10) Die lebenden Tuberkelbacillen sind nur für tuberkulöse und tuberkulinüberempfindliche Individuen insoweit toxisch, als ihrer lebenden Substanz wasserlösliche V.-Derivate anhaften oder unter dem Einfluß der Körpersäfte abgespalten werden.

11) Durch den Zusatz solcher Mittel zu einem solchen Tuberkelvirus, welche die Abspaltung von toxischen V.-Präparaten an der Applikationsstelle verhindern, beispielsweise durch den Zusatz von Chloralhydrat zu subkutan eingespritztem Tuberkulosevirus, kann das Virus in ein schützendes Vaccin verwandelt werden.

12) Frisch hergestellte Chloralhydrattuberkelbacillen, wenn sie durch geeignete Präparationsmethoden zu Tulaselaktin emulsioniert werden, können auch therapeutisch mit Erfolg zur Rindertuberkulosebekämpfung verwertet werden, wenn klinisch gesunde, aber durch positive Tuberkulinreaktion als tuberkuloseverdächtig erkannte Rinder einer Tulaselaktinkur unterworfen werden. Solche therapeutische Versuche sollen durch meinen Mitarbeiter Dr. Römer demnächst an vielen wertvollen Rindern in Argentinien erprobt werden." —

Wie mir Prof. Römer kürzlich versicherte, ist seitens der argentinischen Kommission noch kein Bericht über die erzielten Impf- und Heilversuche eingelaufen. Hingegen hat mir Herr Prof. Cornet mitgeteilt, daß seitens der Kommissionsmitglieder in Argentinien der Erfolg der Behandlung nicht den Erwartungen entsprochen habe.

Für die Anwendung am Menschen hat v. Behring 1907 sein Präparat Tulaselaktin freigegeben; auch hier handelt es sich im Wesen um durch Chloralhydrat abgetötete Tuberkelbacillen, die durch Alkalien in eine milchartige (Laktin) Suspension verseift wurden. Leider erwies sich dieses letzte Präparat v. Behrings als ungeeignet für die Praxis, da fast nach jeder Injektion tiefe, breite Abszedierungen auftraten, in deren Eiter Tuberkelbacillen durch Färbung nachgewiesen werden konnten. Klinisch sind die Ergebnisse deshalb nicht zu verwerten, weil bei keinem der Fälle aus dem obigen Grunde die Behandlung zu Ende geführt wurde; trotzdem habe ich bei zwei Fällen mit vorgeschrittener Erkrankung eine bedeutende Besserung beobachtet. Da v. Behring eine Publikation von seiner Zustimmung abhängig machte, durfte von keiner anderen Seite eine Publikation erfolgen. Nur Collin hat eine kurze Mitteilung über einen Fall von Bindehauttuberkulose, der unter Tulasebehandlung rascher abheilte als sonst, geschrieben. v. Behring hat bald dieses Präparat aus der Praxis zurückgezogen.

Das Tuberkulol.

Landmann hatte gegen das Tuberkulin drei Einwände erhoben:

1) Repräsentiere das Alttuberkulin nicht das Tuberkulosegift in unveränderter Form.

2) Es ist ein viel zu schwaches Präparat, da es für gesunde Meerschweinchen erst in sehr großen Mengen giftig werde.

3) Ist es nicht möglich, durch Vorbehandlung mit Tuberkulin eine Immunität zu erzielen.

Landmanns eigene Versuche haben nun in der Tat zu einem derart wertvollen Produkte geführt, denn es soll ihm in der Tat gelungen sein, sowohl Meerschweinchen mit seinen Präparaten gegen eine nachfolgende Injektion mit lebenden Tuberkelbacillen zu schützen, als auch eine bestehende Tuberkulose beim Meerschweinchen zur Ausheilung zu bringen.

Sein Präparat hat Landmann in folgender Weise dargestellt: „Bouillonkulturen von Tuberkelbacillen, welche durch länger fortgesetzte Tierpassagen auf einen hohen Grad von Virulenz gebracht wurden, werden durch Fließpapier gefiltert, und die Bakterien, nachdem sie eventuell entfettet und zerkleinert worden sind, zunächst längere Zeit bei 40^0 mit einem geeigneten Extraktionsmittel (physiologische Kochsalzlösung, destilliertes Wasser, verdünntes Glyzerin) extrahiert; darauf wird dekantiert und der Bodensatz mit einem neuen Aufguß der Extraktflüssigkeit bei 50^0 behandelt; so fährt man fort bis zu 100^0, vereinigt dann die bei den verschiedenen Temperaturen gewonnenen Extrakte und dampft dieselben bei 37^0 im Vakuum ein. Der Vorteil dieser Methode der fraktionierten Extraktion bei schrittweise steigender Temperatur springt sofort in die Augen: Alle bei anderer Temperatur extrahierbaren Giftstoffe werden nicht, wie bei der Tuberkulindarstellung oder gar dem v. Behringschen Gifte, unnötigerweise einer höheren Temperatur ausgesetzt; sie werden ohne jede Schädigung gewonnen, und zwar erhält man sämtliche in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe ohne wesentlichen Verlust, während der schließlich zurückbleibende Rest, in Wasser aufgeschwemmt, auch in sehr großer Menge Tieren eingespritzt werden kann, ohne dieselben zu töten. Das so gewonnene Präparat stellt ein relativ starkes Tuberkulosegift dar, da meist schon 0,1 ccm davon ein gesundes Meerschweinchen von 250 g tötet; vereinigt man dasselbe mit der im Vakuum bei 37^0 ad maximum konzentrierten und durch Filtration gereinigten Bouillon, so erhält man eine Flüssigkeit, von der weniger als 1,0 ccm zur Tötung eines Meerschweinchens ausreicht; dieselbe wird zur Sterilisation mehrfach durch Tonkerzen gefiltert und zur Konservierung mit 0,5 Proz. Phenol versetzt, daß gerade 1,0 ccm die tödliche Dosis für ein gesundes Meerschweinchen von 250 g enthält."

Das Tuberkulol ist eine klare dünnflüssige Lösung, deren Farbe je nach Verwendung dunkler oder heller Bouillon von einem hellen Gelb bis dunklen Braun schwanken kann.

Daß die oben erwähnten Vorteile der neuen Darstellungsweise nicht einfach auf theoretischer Erwägung beruhen, ergibt der Umstand, daß das Tuberkulol durch längeres Erhitzen auf 100^0 einen Teil seiner Wirksamkeit einbüßt, so daß 1 ccm zur Tötung eines Tieres nicht mehr ausreicht. Ja, schon durch längeres Stehen verliert das Tuberkulol bedeutend an Wirksamkeit und es hat sich daher als notwendig herausgestellt, dasselbe auch in trockener Form herzustellen. Es bildet dann trockene Blättchen von glänzend brauner Farbe, welche ziemlich hygroskopisch sind und sich leicht im Wasser lösen.

Landmann hat also ein richtiges Tuberkulosetoxin aus den Tuberkelbacillen hergestellt, das eigentlich in den Tuberkelbacillen gar nicht enthalten ist. Denn nach den Erfahrungen von Bail, Verf., kann man Meerschweinchen 200 mg

lebender Tuberkelbacillen einspritzen, so daß der ganze Organismus überschwemmt wird, und trotzdem wird man nie einen akuten Tuberkulosetod beim Meerschweinchen beobachten können, vielmehr stirbt ein solches Tier gar nicht viel früher als ein mit 2 mg geimpftes Tier, der Krankheitsverlauf wird höchstens auf 14 Tage bis 3 Wochen abgekürzt.

Also vermag der gesunde Organismus des Meerschweinchens keine akut giftigen Substanzen in den Tuberkelbacillen herauszufinden. Injiziert man hingegen einem tuberkulösen Tier weit geringere Dosen von lebenden oder toten Tuberkelbacillen, so stirbt es akut.

Man wird also trotz der einwandfreien Deduktion das unveränderte Tuberkulosegift eher in diesem Kochschen Alttuberkulin als in dem Tuberkulol vermuten.

Allerdings empfiehlt Landmann sein Tuberkulol auch zu diagnostischen Zwecken, doch fehlt leider jede nähere Angabe darüber.

Für die Methodik der Behandlung am Menschen erhebt Landmann zwei Forderungen:

1) Das Quantum Gift, welches bei der Behandlung nach R. Koch für die Behandlung ausreicht, sei viel zu gering; die höchste Einzelgabe beträgt 5 ccm Tuberkulol, was $^1/_4$ Liter TR. entsprechen würde, also die von Koch vorgeschlagene Maximaldosis um das 125-fache übersteigt.

2) Muß der Organismus möglichst lange auf dieser Stufe der Immunität erhalten werden, nach seinen Erfahrungen 6—12 Monate.

Die Behandlung läßt Landmann mit 0,005 mg beginnen und bei täglicher Injektion bis 0,1 steigen, dann wählt er erst größere Intervalle zwischen den Injektionen.

Die guten Erfolge Landmanns hat Frey in Davos bestätigen können; auch Bandelier hat eine Reihe von Fällen mit bemerkenswertem Erfolge behandelt, doch hebt er besonders hervor, daß er eine Ueberlegenheit gegenüber den Kochschen Präparaten nicht gefunden habe.

Um eine getrennte Anwendung der beiden Komponenten des Tuberkulols*) zu ermöglichen, werden dieselben auch unvermischt abgegeben. Merck hat folgende Bezeichnung dafür gewählt:

Tuberkulol A = das alte Tuberkulol,
„ B = die aus den Bakterien hergestellte Komponente,
„ C = die aus der Kulturflüssigkeit hergestellte Komponente,

Die Tuberkulolpräparate D, E, F sind aus Perlsuchtbacillen in derselben Weise hergestellt: das Bovotuberkulol hat sich als ein vorzügliches Mittel zur Anstellung der Conjunctivalreaktion beim Rindvieh erwiesen (siehe Harth, Kranich & Grünert. Deutsche tierärztliche Wochenschr., 1908; siehe weiter Meyer, Marcus, Matschke).

Das Tuberkulin Denys. (La Bouillon filtré, Louvain.)

Denys vertrat besonders lebhaft die Ansicht, daß durch das Erhitzen gerade die wertvollsten spezifischen Eigenschaften des Eiweißes der Tuberkelbacillen verloren gehen müßten.

Sein Tuberkulin ist einfach eine 8 Wochen alte Bouillonkultur von Tuberkelbacillen, die durch Pukallfilter aus der Bouillon entfernt werden.

Die Bouillon wird nicht weiter eingeengt, sondern ist direkt als Vaccine benutzbar. Wir werden also nur die spezifischen Stoffe im Tuberkulin Denys verwerten dürfen, die eben von selbst in der Kultur in Lösung gehen.

Experimentell hat Denys seine Versuche an Hunden und Ziegen gemacht; nach seiner Angabe ist es ihm gelungen, durch die Vorbehandlung an Hunden eine absolute Immunität gegen die Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen zu erzielen; auch die Behandlung bereits tuberkulös gemachter Hunde hat den Erfolg gehabt, daß teils

*) Bezugsquelle: Chemische Fabrik E. Merck in Darmstadt.

einige Hunde völlig wieder hergestellt wurden, bei anderen der Verlauf der Tuberkulose länger und milder war.

Nun sind Versuche bei Hunden, wie der Verf. aus eigener Erfahrung bestätigen kann, gerade bei der Tuberkulose nur dann verwertbar, wenn man über wirklich große Versuchsreihen verfügt; durch die außerordentliche Verschiedenheit der Resistenz bei den verschiedenen Rassen ist man sonst zu leicht Täuschungen ausgesetzt.

In der Praxis hat sich das Tuberkulin Denys bald — wahrscheinlich infolge seiner geringen Toxizität — eingebürgert, besonders in Frankreich, Belgien und der Schweiz. Es kommt in 8 Lösungen in den Handel, welche als To/10000, To/1000, To/100, To/10, To, T_I, T_{II}, T_{III} bezeichnet werden, die immer auf das 10-fache verdünnt sind.

Denys ist sehr vorsichtig und warnt auf das eindringlichste vor schroffen Steigerungen.

Die Behandlung beginnt er mit 0,0000001, bei Fiebernden mit 0,000000001 seines Filtrats und steigt sehr langsam an bis zu 1 ccm seines Filtrats.

Bei Denys handelt es sich hauptsächlich um die Titerhaltung der Giftimmunität, deshalb empfiehlt er, daß die Kur keine Unterbrechung erfahren dürfe; auch nach Ausheilen des örtlichen Herdes müsse die Kur noch durch längere Zeit fortgesetzt werden. Seine Erfahrungen hat Denys an einem Material von 200 Fällen gesammelt.

Bandelier & Röpke haben mit dem auf dieselbe Weise in Höchst a. M. hergestellten Präparate keine anderen Erfolge erzielt wie bisher. Das Präparat wird aber noch von den Höchster Farbwerken für den Handel abgegeben.

Das Tuberkulin von Beranek *).

Dieser Forscher ging von dem Gedanken aus, die käuflichen Albumosen bei der Herstellung des Tuberkulins auszuschließen. Er stellte sich seine 5—6-proz. Glyzerinbouillon folgendermaßen her: 500 g Kalbfleisch werden durch 2 Stunden in 1 Liter kaltem Wasser mazeriert; der ausgepreßte Saft wird durch $^1/_2$ Stunde im Autoklaven gekocht, filtriert, nicht neutralisiert dem Glyzerin zugesetzt. Die Giftproduktion ist so gering, daß selbst 1 ccm des Filtrates nicht einmal ein tuberkulöses Meerschweinchen töten kann. Diese Flüssigkeit, die Beranek TB. nennt, unterscheidet sich in folgenden Punkten von anderen Präparaten: sie enthält nur Stoffwechselprodukte und keine störenden Nebenbestandteile (keine fluoreszierende Substanz), sie ist saurer als die Ausgangsbouillon. Zu dieser „Toxinbouillon" setzt Beranek noch die Bacillenleiber hinzu, nachdem die Tuberkelbacillen bei 60—70° längere Zeit mit einer 1-proz. Orthophosphorsäure geschüttelt worden sind. Die Vereinigung beider Präparate stellt das Tuberkulin dar, das Beranek in dieser Konzentration mit „H" bezeichnet hat. Beranek hat die Lösungen gleich in gebrauchsfertigen Verdünnungen in den Handel gebracht und es existieren 17 Sorten, die folgende Etiketten tragen: A_{512}, A_{256}, A_{128}, A_{64}, A_{32}, A_{16}, A_8, A_4, A_2, A, B, C, D, E, F, G, H. Das Tuberculin concentratum Beraneks ist noch 62,5mal stärker als die Lösung H. Ge-

*) Bezugsquelle: Prof. Beranek, Neufchâtel (Schweiz).

sunde Meerschweinchen vertragen 10 ccm leicht, tuberkulöse werden durch 1 ccm getötet.

Sahli tritt sehr nachdrücklich für dieses Präparat ein und zieht es allen anderen Präparaten aus folgenden Gründen vor:

1) Die chemische Beschaffenheit des Präparates ist dadurch charakterisiert, daß es bei hohem Gehalt an spezifischen Stoffen entsprechend der Verwendung peptonfreier Nährböden nur geringe Mengen nicht spezifischer Gifte enthalten kann. Sahli hat eine Reaktion eines Tuberkulösen auf eine Dosis von $^1/_{20}$ ccm der Lösung A_{128} Beranek beobachtet, die also $^1/_{20\,000\,000}$ des konzentrierten Tuberkulin und einem Trockengehalt von $^1/_{20\,000\,000}$ mg entsprechen würde. Deshalb nimmt Sahli an, daß das Tuberkulin Beranek in weit höherem Maße spezifisch wirksam sei, da es für Gesunde völlig ungiftig, für Tuberkulöse höchst giftig sei.

2) Durch die Orthophosphorsäure soll in Form eines Acidalbumins eine echte Lösung der Tuberkelbacillenproteine erzielt werden, während bei den üblichen Bacillenemulsionen keine Gleichmäßigkeit der Dosierung erreicht werden kann.

3) Die handlichen Verdünnungen, die Beranek auf Sahlis Veranlassung gewählt hat.

4) Die Tierversuche Beraneks sprechen dafür, daß dem T. Beranek eine hohe Wirksamkeit zukommen muß. Die Immunisierungs- und Heilversuche haben zwar kein absolut, aber ein relativ günstiges Resultat und beträchtlichere Lebensverlängerung ergeben als die meisten Versuche mit anderen Tuberkulinen.

5) Last not least die klinischen Erfahrungen haben Sahli dazu geführt, beim Menschen ausschließlich das Beraneksche Tuberkulin zu verwenden.

Die Behandlung beginnt er mit $^1/_{20}$ ccm von der Lösung A_{32}, manchmal mit noch schwächerer Dosis und steigert die Dosis in zweimal wöchentlich wiederholten Injektionen um $^1/_{20}$ ccm, falls keine Bakterien auftreten. Von Lösung E ab injiziert Sahli nur einmal wöchentlich, bei der Lösung H, dem reinen Tuberkulin, sollen 14-tägige Pausen gemacht werden.

Auch Pischinger & Bauer, Junius, Laqueur, Guillermin, Dor haben sich sehr günstig dafür ausgesprochen, Amrein gibt an, mit Tuberkulin Denys und besonders Alttuberkulin dieselben Resultate erzielt zu haben. Landmann nimmt gegen den theoretischen Teil der Beranekschen Arbeit Stellung.

Tuberkuline aus Perlsuchtbacillen und Säurefesten.

Während die obigen Forscher durch chemische Prozesse das heilende Prinzip aus dem Tuberkelbacillus abspalten wollten, versuchten andere Forscher die Methode, welche sich in der Blatternimpfung so fruchtbar gezeigt hat, auf die Tuberkulose zu übertragen.

Die „Jennerisation“ auch bei der Tuberkulose durchzuführen, war erst möglich, als Robert Koch 1901 auf dem Tuberkulosekongreß auf die relativ geringe Pathogenität der Perlsuchtbacillen für den Menschen hingewiesen hatte.

Karl Spengler, Davos, griff deshalb die Frage von dieser Seite an und stellte folgende Behauptungen auf: „Die Perlsuchtgifte sind den tuberkulösen Menschen gegenüber wenig toxisch, be-

deutend weniger als die Tuberkuline menschlicher Tuberkelbacillen. Als Immunisations- und Heilstoffe übertreffen sie letztere bei weitem. Tuberkuloseheilung vollzieht sich unter ihrem Einfluß in kürzerer Zeit und der geringen Toxizität wegen gefahrlos und sicher.

„Nach meinen Perlsuchtuntersuchungen am Menschen und gemäß der zuerst von Koch und dann von Behring festgestellten Immunisation mit menschlichen Tuberkelbacillen gegen Perlsucht am Tier besteht zwischen den Giftstoffen der Perlsucht und der menschlichen Tuberkelbacillen und ihren Wirten eine auf natürlichem Wege zustande gekommene wechselseitige Giftabschwächung, eine Giftjennerisation."

Am auffallendsten treten uns die Vaccinqualitäten der Perlsuchtgifte für den Menschen entgegen in der Erscheinung, daß sie beim tuberkulösen Menschen viel weniger giftig wirken als die menschlichen Tuberkuline, obgleich die Perlsuchtbacillen beim Tiere sich als virulenter erweisen.

Spengler hat sogar eine Färbmethode ausgearbeitet, um die Perlsucht- von den menschlichen Tuberkelbacillen zu unterscheiden. Mittels der Pikrinsäure als Entfärbungs- und Färbemittel ist es ihm sogar gelungen, nachzuweisen, daß beide Typen bei der Tuberkuloseinfektion sehr häufig im Auswurf vorkommen, der humanus brevis und der humano bovinus; auch der letztere kann sich aber allein als Krankheitserreger vorfinden, allerdings nehme die Krankheit dann einen milden Verlauf. Bevor die spezifische Therapie eingeleitet wird, muß die Diagnose gestellt sein, welcher Typ in dem betreffenden Falle vorliegt.

Für die Differentialdiagnose dient das von Detre zuerst vorgeschlagene Verfahren der gleichzeitigen Impfung mit Tuberkulin aus humanen und Perlsuchtbacillen.

Detre und sein Schüler v. Gebhardt haben gefunden, daß das aus Perlsuchtbacillen gewonnene Tuberkulin nicht immer denselben Impfeffekt hat wie das aus Bacillen des Typus humanus bereitete; die positiven Resultate sind bei ersterem Präparate weit seltener. Detre nimmt an, in Uebereinstimmung mit Kanda, daß die Perlsuchttuberkuline intensiver auf Perlsuchtbacillen-Infektionen, das aus den Bacillen des Typus humanus bereitete Tuberkulin auf Infektionen mit diesem Bacillentyp intensiver wirke.

Weist die Hautreaktion auf eine Infektion mit Bacillen des Typus humanus hin, so käme nach Karl Spengler die Behandlung mit Perlsuchttuberkulin in Anwendung und vice versa. Auch Raw in Liverpool, der die Drüsen- und chirurgischen Tuberkulosen durch Perlsuchtinfektion erklärt, berichtet über glänzende Erfolge mit Perlsuchttuberkulin-Präparaten.

Spengler hat folgende Tuberkulosevaccins durch Kalle & Co., Biebrich am Rhein, in den Handel bringen lassen.

1) Original Alttuberkulin, das dem Tuberkulin Denys entspricht; es ist lediglich ein Filtrat der Glyzerinbouillonkulturen.

2) Vakuumtuberkulin ist im Vakuum bei Zimmertemperatur auf $^1/_{10}$ des früheren Volumens eingeengt.

3) Perlsucht-Alttuberkulin, Herstellung wie 1.

4) Perlsucht-Vakuumtuberkulin, Herstellung wie 2.

5) Tuberkelbacillen-Emulsion, wie die Präparate von R. Koch.

6) Perlsuchtbacillen-Emulsion, wie die Präparate von R. Koch.

Diese Auffassung der Verschiedenheit des Tuberkulins hat K. Spengler sehr energisch in der Literatur vertreten, aber nichtsdestoweniger hat sich die

Mehrzahl der Autoren nicht zu dieser Ansicht einer qualitativen Verschiedenheit bekehren lassen.

So hat Römer bereits 1903 hervorgehoben, daß die Stärke der Giftbildung nicht nur von der Virulenz, sondern auch von dem Wachstum des Stammes in der Glyzerinbouillon abhängt. Hingegen hat Kanda für die Veterinärpraxis ein aus Perlsuchtbacillen bereitetes Tuberkulin wirksamer gefunden und empfohlen; nach Marian, Franke sollen die Toxine der humanen Bacillen eine Polycythämie und Leukocytose, die Toxine der Perlsuchtbacillen aber eine Oligocythämie, Leukopenie, Lymphocytose bewirken. Die Mehrzahl der Autoren hat aber diese Differenzen nicht anerkannt als Beweise der Artverschiedenheit. de Yong, Penrose, Wollbach & Ernst, Weber & Dieterlen haben überhaupt keine Unterschiede herausfinden können. Der Titer eines Tuberkulins ist von der Herkunft der verwendeten Bacillen unabhängig; sowohl Stämme von Typus humanus als von Typus bovinus können hochwertige Präparate liefern; nur selten steigt der Giftwert für tuberkulöse Meerschweinchen über 0,05 ccm.

Die Präparate Spenglers haben sich bald in der Praxis eingebürgert, obzwar er seine letzten Präparate ohne jede Angabe ihrer Herstellungsweise publiziert hat. Das Perlsuchtbacillenvaccin und das Tuberkelbacillenvaccin sind ohne jede nähere Angabe für den Gebrauch empfohlen worden. Die Angaben K. Spenglers, seine Heilerfolge betreffend, waren so verblüffend, daß auch Bandelier & Röpke Versuche mit Perlsucht-Alttuberkulin unternommen haben. Diese Autoren kommen zu folgenden Schlußsätzen über die Verwendung von Perlsuchtbacillenderivaten:

„Zweifellos entfaltet das Perlsuchttuberkulin sehr viel geringere toxische Eigenschaften und wirkt milder als das in gleicher Weise aus menschlichen Tuberkelbacillen hergestellte Tuberkulin. Wir haben uns aber an einem Material von annähernd 300 Fällen aller Stadien nicht davon überzeugen können, daß seine Heilwirkung dem Kochschen Alttuberkulin überlegen sei.

Bei der wechselseitigen Anwendung der aus Menschentuberkelbacillen hergestellten Bacillenemulsion und der Perlsuchtbacillenemulsion, die therapeutisch gleich wirksam waren, ist uns auch kein Unterschied in der Toxizität aufgefallen.

Es liegt deshalb der Gedanke nahe, daß die geringere Toxizität des Perlsucht-Alttuberkulins gegenüber dem Kochschen Alttuberkulin bedingt ist durch einen geringeren Gehalt der Nährbouillon an Toxinen der Perlsuchtbacillen infolge ihres schlechteren Wachstums.“

Wenn man hier bei dieser Fragestellung K. Spengler noch vorsichtig folgen kann, so wird das bei seinem letzten Präparat unmöglich. Da es sich hier um ein „passiv-aktives“ Heilverfahren handelt, sei das „IK.“ Spenglers hier besprochen.

Spengler ist der Ansicht, daß die roten Blutzellen die Produktionsstätten und die Träger der Antikörper sind. Deshalb suchte er aus dieser Zellenart durch „chemische Eingriffe“ die hier angehäuften Antikörper „frei zu machen“. In der Tat gibt Spengler an, aus den Erythrocyten einen von Eiweißstoffen völlig freien Stoff isoliert zu haben, der alle möglichen Heilqualitäten besitzt.

Der Verfasser selbst war in der Lage sich davon überzeugen zu können, daß das Präparat zwar wirklich eiweißfrei ist, aber auch jeder Heilwirkung entbehrt.

Röpke & Bandelier haben die Angaben K. Spenglers an 270 Patienten mit acht „verschiedenen Blutaufschlüssen“ nachgeprüft und sind zu dem Schlusse gekommen, daß das IK. absolut indifferent und für die Behandlung der menschlichen Tuberkulose wertlos sei (siehe auch Schaefer, Kerle, Dresdner, Alexander).

Tuberkuline aus anderen säurefesten Bacillen.

Neben den Perlsuchtbacillen hat man zunächst aus den Bacillen der Hühnertuberkulose ein Tuberkulin dargestellt. Roux hat ein solches Geflügeltuberkulin beim Menschen mit sehr gutem Erfolge

angewandt. Maffucci hatte es seinerzeit zu diagnostischen Zwecken bei Hühnern anwenden wollen. Bang hingegen berichtet, daß ihm dasselbe zur Diagnose der pseudotuberkulösen Darmentzündung der Rinder, die durch einen säurefesten Bacillus hervorgerufen wird, wertvolle Dienste geleistet habe. Terre, Tubard, Ramont und Ravaut haben aus den Fischtuberkulosebacillen, Möller aus den Blindschleichentuberkulosebacillen den Gras-I- und Gras-II-Bacillen, Beck aus dem Bac. tuberculoides I, Babes aus den Butterbacillen, Zupnik aus Pseudoperlsuchtbacillen Möllers und aus Streptotricheen, Feistmantel aus der Farcin de bœuf, einer säurefesten Streptotrichee, Tuberkuline bereitet. Alle erweisen sich für tuberkulöse Tiere weit weniger giftig, nur das von Feistmantel aus der Farcin de bœuf bereitete erwies sich für tuberkulöse Meerschweinchen giftiger als selbst Tuberkulin; 0,01 g vermochte bei tuberkulösen Meerschweinchen den Tod in 12—24 Stunden herbeizuführen.

Der Verf. hat aus dem säurefesten Butterbacillus Korn ein Bouillonfiltrat sehr giftig gefunden, jedoch nicht nur für tuberkulöse, sondern auch für gesunde Meerschweinchen.

Kraus & Volk haben gezeigt, daß mit Geflügeltuberkulose infizierte Meerschweinchen nur auf Geflügeltuberkulosebacillen intrakutan positiv reagieren; daß auch beim Tuberkulin strenge Spezifizität gilt, konnte Löwenstein zeigen. Mit Säugetiertuberkulosebacillen infizierte Meerschweinchen reagierten auf Humanus- und auf Perlsuchttuberkulin in gleicher Weise, jedoch nicht auf Geflügeltuberkulin, umgekehrt reagierten mit Geflügeltuberkulose infizierte Meerschweinchen nur auf Geflügeltuberkulin.

Ueberblicken wir diese Versuche, durch ein gattungsverwandtes Virus ein kräftig immunisierendes, aber völlig ungiftiges Mittel zu gewinnen, so müssen wir zu dem Schlusse kommen, daß die bisherigen Versuche auch nicht ein einziges brauchbares Ergebnis geliefert haben, ebensowenig wie die Immunisierungsversuche mit den lebenden säurefesten Bacillen.

Die Klebsschen Präparate.

Bald nach den ersten Mitteilungen von R. Koch trat Klebs mit seinem Tuberkulozidin an die Oeffentlichkeit; es handelte sich um ein Tuberkulin, daß durch Alkoholfällung und durch Wismut seiner giftigen Komponente beraubt war. Diesem Präparat folgten eine Reihe anderer Präparate: das Selenin, das Tuberkulo-Protein- Tuberkulo-Sozin. Auch die Verwendung der Möllerschen Blindschleichentuberkulose in Verbindung mit seinen Präparaten hat Klebs kürzlich empfohlen.

Günstige Erfahrungen haben Jessen, Gabrilowitsch, Elsässer u. a. gemacht.

„Entfettete“ Tuberkuline.

Armand-Delille hatte 1902 die Behauptung aufgestellt, daß unter den Toxinen des Tuberkelbacillus der Aetherextrakt verkäsend, der Chloroformextrakt sklerosierend wirke. Jessen hat auf Grund dieser Mitteilung in dem Chloroformextrakte die therapeutisch wichtige Komponente vermutet.

Aus der filtrierten, aber nicht eingeengten Bouillonkultur stellte er sein Tuberkulin dar, indem er die Bouillon erst mit Aether, dann mit Chloroform ausschüttelte.

Leber & Steinharter haben, von anderen Voraussetzungen ausgehend, ein ähnliches Präparat dargestellt. Gleiche Mengen von Alttuberkulin und Chloroform wurden 6 Stunden lang geschüttelt, dann das Chloroform durch Zentrifugieren und Abpipettieren entfernt. Die beiden Forscher geben an, daß bei der Kutanimpfung von 350 Patienten sich das Präparat bewährt habe.

Gabrilowitsch stellte sein „Tuberculinum purum" durch Behandlung von menschlichen Tuberkelbacillen mit Xylol, Aether, Chloroform, Alkohol dar und beschreibt es als absolut frei von schädlichen Nebenwirkungen. Dieses „Endotin" hat sich ihm auch in der Therapie sehr wertvoll erwiesen. Natürlich ist eine Kontrolle über die Wirksamkeit solcher „tuberkulinfreier Tuberkuline" nicht möglich, da sie keine einzige spezifische Reaktion mehr zeigen.

Die Fettsubstanzen der Tuberkelbacillen als Tuberkuline.

Andererseits wurde von mehreren Autoren gerade die Wachssubstanz zur Immunisierung und Behandlung versucht. Verf. hat mit Extrakten, die durch alkoholische Laugen, Xylol- und Alkoholäther hergestellt worden waren, weder bei Meerschweinchen noch Menschen Erfolge gesehen. Lie, Vorstand des Lepraasyls in Bergen, dem Verf. das Präparat zur Behandlung der Leprösen überlassen, hat ebenfalls bald davon abgestanden. Beck hat aus säurefesten Tuberkelbacillen ein Präparat dargestellt, das sich aber für immunisatorische Zwecke als wertlos erwies. Ueberhaupt ist es nicht leicht, die Säurefestigkeit der Tuberkelbacillen zu zerstören. Aronsohn hat erst durch ein kochendes Alkoholäthergemisch mit 1-proz. Salzsäure, später durch Trichloräthylen bei 37° durch 2 Tage Schütteln die Säurefestigkeit völlig zerstört.

Andere Tuberkulinpräparate.

Die Wirkung der Laparotomie auf die Bauchfelltuberkulose brachte Hirschfelder auf die Idee, den Sauerstoff, der beim Heilungsprozeß im Organismus eine Rolle zu spielen scheint, auch zur Zerstörung der giftigen Komponente des Tuberkulins zu benutzen. Sein mit Wasserstoffsuperoxyd behandeltes Tuberkulin nennt er deshalb Oxytuberkulin.

Sciallero empfiehlt ein mit Oelsäuren gewonnenes Extrakt aus Tuberkelbacillen, Marechall, Jakobs in Brüssel empfehlen ein Tuberkulin, dem Kreosot zugesetzt ist, doch sind beide Präparate wenig in Gebrauch.

Im Jahre 1908 hatte Benario in Frankfurt die Höchster Farbwerke veranlaßt, ein Arsentuberkulin für den Handel herzustellen. Das Arsen, das Buchner in die Therapie der Tuberkulose eingeführt hatte, ist imstande, das Wachstum der Tuberkelbacillen in vitro zu hemmen, wenn es in Form der arsenigen Säure im Verhältnis 1:200000 dem Nährboden zugesetzt wird. Seine bekannte Wirkung auf den Allgemeinzustand ließ seine therapeutische Kombination mit Tuberkulin nicht aussichtslos erscheinen. Die Tuberkelbacillen haben in der Tat sich an immer höheren Arsengehalt gewöhnt

und Arsen in sich aufgespeichert, so daß schließlich der Arsengehalt der Bacillenleiber 0,3 Proz. betrug; Verf. hat an einem kleinen Material, Röpke und Bandelier an einem größeren Material sich vergewissert, daß dieser Arsenbacillenemulsion keine besonderen Vorteile zukommen.

Die Wirkung des Jod auf die Tuberkulose ist seit Durante hochgeschätzt; deshalb hat sich Cantani eine hohe therapeutische Wirksamkeit der Jodeiweißverbindungen des Tuberkelbacillus versprochen.

Durch Jodzusatz sei die fiebererzeugende Wirkung des Tuberkulins völlig aufgehoben, während die immunisierende Komponente erhalten bleibe. Eine Vorbehandlung mit Jodtuberkulin schützt gegen die gleiche Dosis Alttuberkulin.

Rosenbach behauptet, daß das Tryphophyton holosericum die toxischen Momente des Tuberkulins zerstöre, ohne die immunsierende Komponente zu schädigen. Auf 6—8 Wochen alte Glyzerinbouillonkulturen von Tuberkulose werden Partikelchen dieses Pilzes aufgeimpft, nach 14 Tagen ist die ganze Kultur von dem Luftmycel überdeckt; dann wird die Kulturmasse vom Nährboden getrennt, mit einer Glyzerinkarbolsäurelösung versetzt, zerrieben, filtriert und dann mit dem Filtrat vereinigt. Rosenbach hat bei chirurgischer Tuberkulose sehr gute Erfolge mit seinem Präparat erzielt (s. Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 12/13).

Weleminsky hat einen Stamm von humaner Tuberkulose isoliert, der sich durch Bildung eines Mucins in der Glyzerinbouillon auszeichnet und therapeutisch sehr brauchbar gefunden wurde.

Calmettes Cl.

Auch Calmette ist der Ansicht, daß die Erhitzung eine tiefgreifende Veränderung des Bakterieneiweißes zur Folge habe und suchte deshalb nach „mehr originären“ Toxinen. Am Tuberkulosekongreß in Washington machte Calmette folgende Mitteilung über sein letztes Tuberkulosepräparat: Rindertuberkelbacillen werden auf der gewöhnlichen Glyzerinbouillon gezüchtet, durch Zentrifugieren der größte Teil der Bacillen entfernt, die klare Flüssigkeit wird dann im Vakuum eingeengt und filtriert. Das Filtrat wird dreimal mit Aetheralkohol umgefällt, der Niederschlag dialysiert bis zum Freiwerden von Peptonen und Salzen. Dann wird die Lösung noch einmal mit Alkohol gefällt und getrocknet.

Ueber die Eigenschaften seines Cl. teilt Calmette folgendes mit:

Für gesunde Rinder ist es selbst bei intravenöser Injektion in der Menge von 0,5 g unschädlich. Es ist aber möglich, an gesunden Meerschweinchen seinen Gehalt an spezifischen Giftstoffen zu prüfen. Calmette hält die v. Lingelsheimsche Methode der intracerebralen Injektion trotz der Einwände Neufelds für geeignet.

Sein Präparat erweist sich in der Tat bei diesem Prüfungsmodus 10mal giftiger wie das Alttuberkulin; in der Menge von 0,0008 mg tötet es bei intracerebraler Injektion ein gesundes Meerschweinchen sofort, während 0,008 mg vom Alttuberkulin notwendig sind.

Für die Anwendung beim Menschen empfiehlt Calmette sein Präparat besonders warm; es würde ohne die geringsten Beschwerden vertragen, zumal wenn die Dosierungsvorschriften strenge eingehalten werden. Anfangsdosis 0,001 mg.

Das Eisentuberkulin.

Ausgehend von Versuchen über Eisenalbuminate haben Dittborn & Schultz auch ein Eisentuberkulin auf folgendem Wege dargestellt. 10 ccm Alttuberkulin wurden mit einer 5-fachen Menge sterilen Wassers verdünnt und dann mit einer 12-proz. Eisenoxychloridlösung bis zur Fällungsgrenze versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und in 1-proz. Natronlauge gelöst. Die Lösung wird unter Zusatz von 25 Proz. Glyzerin zur Haltbarmachung auf 40 ccm aufgefüllt.

Nach den Berichten von Schultz treten bei subkutaner Anwendung seltener Reaktionen auf; der Autor läßt aber selbst die Möglichkeit rein quantitativer Unterschiede offen. Bis jetzt ist über 16 behandelte Fälle berichtet worden.

Ohm hat das Verhalten der Haut gegenüber dem Eisentuberkulin studiert; positiver Ausfall spricht für Tuberkulose, aus dem negativen Ausfall der Probe ist kein Schluß zu ziehen.

Das Tuberkuloplasmin.

Buchner & Hahn suchten in derselben Weise, wie E. Buchner aus den Hefezellen die Zymase hergestellt hatte, auch aus den Tuberkelbacillen die spezifischen Bestandteile zu gewinnen. Die Tuberkelbacillen wurden mit Quarzsand verrieben und dann dieser Brei mittels der Buchnerschen Presse unter hohen Druck gestellt. Dieser Preßsaft wurde sowohl für die Immunisation als für die Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen verwendet, jedoch nur mit geringem Erfolge. Möller hat auch beim tuberkulösen Menschen Versuche mit negativem Resultate angestellt.

Ueber die Versuche von MacFadyan & Rowald, die Tuberkelbacillen in gefrorenem Zustande zu zertrümmern, fehlt es an Publikationen ihrer Erfolge.

Tuberkeltoxin nach A. W. Häntgens in Putten (Holland). Filtrase.

Dieser Autor vermutet in dem Diffusat der Tuberkelbacillen gegenüber destilliertem Wasser das richtige Toxin; sein Verfahren ist folgendes:

Bringt man eine lebende Kultur von Tuberkelbacillen in die Filterkerze nach Maassen, in das umgebende Gefäß steriles destilliertes Wasser und stellt das ganze während 14 Tage in den Brutschrank, so erscheint in dem Diffusat ein Stoff, der eine richtige thermische Reaktion bei tuberkulösen Meerschweinchen hervorrufen kann, dem aber die toxischen Stoffe fehlen sollen. Es gelingt nicht, auch mit sehr großen Mengen, ein tuberkulöses Meerschweinchen zu töten. Seine Tierversuche sind aber sehr bescheiden; aus ihnen geht eben nicht mehr hervor, als daß die „Filtrase“ unschädlich ist.

Das Tuberkulin nach v. Ruck (Asheville).

Auch v. Ruck hat die im Wasser löslichen Bestandteile des Tuberkelbacillus für die Therapie wertvoll gefunden. „The Watery

Extract of the Tuberkelbacilli" hat in Amerika eine sehr umfangreiche Anwendung gefunden. Insbesondere betont er, bei günstigen Fällen eine starke Zunahme der Alkaleszenz des Blutes unter dem Einflusse der spezifischen Behandlung nachgewiesen zu haben; v. Ruck hält dafür, daß Alkalialbuminate Träger der Antikörperfunktionen sind.

In seiner letzten Mitteilung publiziert v. Ruck eine Heilstatistik über 1503 von ihm selbst beobachtete Fälle; amerikanische Kollegen haben in 2183 Fällen das Rucksche Präparat mit zufriedenstellendem Erfolge erprobt.

Das Tebean.

In jüngster Zeit haben Levy & Kränker die Versuche Levys über Abtötung der Tuberkelbacillen in stark konzentrierten Zuckerlösungen für die Praxis zu verwerten versucht. Das Tebean besteht aus in 25-proz. Galaktoselösung langsam abgetöteten Tuberkelbacillen; 1 g feines Pulver enthält 50 mg Tuberkelbacillen. Nach den erfolgreichen Immunisierungsversuchen Levys bei Meerschweinchen wurde das Mittel auch bei tuberkulösen Menschen geprüft. An den Injektionsstellen entstehen häufig Abszesse, die aber bald ausheilen; die Resultate der Behandlung hält Schröder für nicht sehr beweisend. A. Fränkel & Steffen in Badenweiler haben mit dem Tebean gute Erfahrungen erzielt. Bei schweren Fällen beginnt man mit $^{1}/_{100}$ mg und steigt bis zu 4 mg.

Die Tuberkulo-Sero-Vaccine nach Meyer.

Analog seinen Vorstellungen über die Herstellung eines wirksamen Typhusserums suchte Fritz Meyer auch die Tuberkelbacillen durch spezifische Antikörper aufzuschließen. Von einzelnen Beobachtern war öfter hervorgehoben worden, daß die Bacillenemulsion besonders lästige Infiltrate an den Injektionsstellen verursache. Dadurch, daß nun die Bacillenemulsion mit einem sensibilisierenden Pferdeserum versetzt wurde, das durch Immunisation von Pferden mit abgetöteten Tuberkelbacillen gewonnen wurde, hoffte Meyer, diese toxischen Wirkungen des Neutuberkulins völlig zu beseitigen. In der Tat hat Citron berichtet, daß Fieber und Infiltratbildung in der Regel geringer gewesen sei als bei dem reinen Präparate; allerdings wurde von anderer Seite (Mendelsohn) kein Unterschied bemerkt.

Therapeutisch hat Fritz Mayer bei Meerschweinchen eine Lebensverlängerung erzielt, Ruppel berichtete über 80 Fälle, die unter dem Einfluß des Tuberkulo-Sero-Vaccins günstig verlaufen sind.

Jochmann hat das Präparat angewandt und konnte keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Bacillenemulsion konstatieren; die Neigung zur Infiltratbildung ist bei der gewöhnlichen Bacillen-Emulsion nicht so groß, um neue Präparate zu rechtfertigen.

Ueber die Lösungsmittel der Tuberkelbacillen.

Noguchi fand 1908, daß das Natriumoleat imstande sei, bei tuberkulösen Meerschweinchen den Verlauf der Infektion günstig zu beeinflussen, wenn die Infektion mit Tuberkelbacillen stattgefunden hat, die durch längere Zeit mit Natriumoleat in Berührung waren.

Das Neurin- und das Ammoniumoleat wirkte bedeutend weniger abschwächend auf die Tuberkelbacillen. Noguchi erklärt die Wirkung des oleinsauren Natriums in dem Sinne, daß die Oelseifen die Wirkung der Komplemente erhöhen, wenn sie in minimalen Mengen dem Serum zugesetzt werden.

W. Zeuner, Berlin, läßt Tuberkelbacillen 4 Tage lang im Uhlenhuthschen Kinothermapparat bei 37° C mit einer Emulsion von Natrium oleinicum 1 : 60 schütteln, erhitzt auf 1 Stunde lang und läßt das Präparat wieder 3 Tage im Schüttelapparat gehen. Das Filtrat wird noch auf das 100-fache verdünnt. Das Präparat, dem 0,4 Proz. Trikresol zugesetzt sind, heißt Tebesapin, früher Prosperol. Es wird von den Schering-Werken, Berlin N, Chausseestr., abgegeben in zwei Stärken. Auch innerlich kann das Tebesapin in Geludorat-Kapseln gegeben werden.

Im Tierversuch haben die mit Tebesapin wochenlang subkutan injizierten Meerschweinchen die Kontrollen um 5, 7 und 13 Wochen überlebt.

In der Praxis hat es noch keine Anwendung gefunden.

Auf der Lepra-Konferenz in Bergen, September 1909, haben Deycke & Much ebenfalls Versuche über Auflösung der Tuberkelbacillen durch Lecithin, Cholin und Neurin mitgeteilt.

Zuerst hatte Deycke, ermuntert durch seine Erfolge mit Nastin bei Lepra, auch bei der Tuberkulose dasselbe Prinzip angewandt; so hat Deycke das Nastin, Nastin B, das Benzoylchlorid geprüft und für die praktische Verwendung unbrauchbar gefunden.

Daß die Auflösung der Tuberkelbacillen durch Neurin, Cholin nicht in viel stärkerem Maße bewirkt wird, als durch eine gleichstarke Kalilauge, konnte Verf. nachweisen. Auch nach monatelangem Stehen von Tuberkelbacillen in Cholin und Neurin konnte gegenüber der Kontrolle, einer gleichstarken Kalilauge, kein wesentlicher Unterschied in dem Auflösungsvermögen konstatiert werden. Deycke & Much haben auch ihre anfänglichen Behauptungen stark eingeschränkt.

Während die beiden Forscher in ihrer ersten Mitteilung „bei 37° innerhalb einer Minute Auflösung der Bacillen bis auf die Skelettsubstanz“ beschrieben, haben sie neuerdings zur Anstellung dieses Versuches eine 24-stündige Beobachtungszeit bei 52° empfohlen und dabei auch nur eine teilweise Auflösung beobachten können. Die Immunisierungsversuche bei Meerschweinchen, die Deycke & Much kürzlich beschrieben haben, sind wegen ihres sehr unregelmäßigen Ausfalles kaum geeignet, eine Berechtigung zu so weitgehenden Schlüssen (siehe die Arbeit in Bauers Beiträgen, 1910) zu geben, wie sie Much kürzlich gezogen.

Ishigamis Tuberkulo-Toxoidin.

Die gut gewaschenen und dann getrockneten Tuberkelbacillen werden mit starker Schwefelsäure behandelt, um ihre Außenhülle zu zerstören. Auf Zusatz von viel Wasser, dem 10-fachen des Anfangsvolumens, gehen die Fettsubstanzen an die Oberfläche, während die wirksame Substanz ungelöst auf dem Boden des Tuberkel zurückbleibt. Diese in Säure unlöslichen Bestandteile des Tuberkel-

bacillus werden auf dem Filter gesammelt und in schwachem Alkali gelöst.

Die therapeutische Wirksamkeit dieses Präparates soll nach Ishigami außerordentlich hoch sein.

Die Autotuberkuline.

Gewiß ist theoretisch der Immunisierungseffekt am besten, wenn die Infektion mit demselben Stamm bewerkstelligt wird, mit welchem auch immunisiert worden ist; denn es verhalten sich durchaus nicht alle Stämme, die wir als zu einer Art gehörig führen, biologisch gleichartig. So wurde bei der am besten studierten Infektion, dem Milzbrand, von Sobernheim beobachtet, daß die mit einem einzigen Stamm erzielte Immunität durchaus nicht gegen die sämtlichen Stämme derselben Art sich bewährt. Aehnliche Beobachtungen wurden auch von Krautstrunk bei der Schweineseuche gemacht. Wassermann hat, von ähnlichen Erfahrungen geleitet, die „polyvalenten" Sera in die Praxis eingeführt.

Daß auch unter den Erregern der menschlichen Tuberkulose außerordentliche biologische Unterschiede bestehen, ist erwiesen. Längst ist die Säurefestigkeit kein Reservatrecht des Tuberkelbacillus mehr, sondern kommt einer Anzahl von Arten zu. Für die Praxis gilt uns aber jeder Fall mit säurefesten Bacillen im Auswurf als typische Tuberkulose.

Und doch ist es eine sichere Tatsache, daß schon bei unseren groben Tierversuchen, in denen wir mit in der Wirklichkeit nie vorkommenden Bacillenmengen und Infektionswegen arbeiten, sich Unterschiede in der krankmachenden Fähigkeit ergeben! Jedenfalls wird jeder hier dem Ausspruch Löfflers beistimmen: „So gibt es hoch und schwach virulente Stämme von Menschentuberkulose und hoch und schwach virulente Stämme von Rindertuberkulose."

Auch morphologisch und kulturell lassen sich leicht Unterschiede demonstrieren. Ja sogar im biologischen Aufbau müssen wir Differenzen annehmen. Mit einzelnen Stämmen gelingt es leicht durch intravenöse Injektion ein hochwertiges agglutinierendes Serum zu erzielen, mit andern hingegen gar nicht. Ein Serum, das durch Immunisation gewonnen ist, richtet sich in erster Linie gegen diesen Stamm, andere Stämme lassen auch nicht das geringste Zeichen einer Beeinflussung erkennen, wie Löwenstein & Schwoner, Sobernheim, letzterer in einer sehr großen Versuchsreihe nachgewiesen haben.

Es besteht also recht gut die Möglichkeit, daß auch bei der Tuberkulose die Immunität eine streng spezifische ist, d. h. sich in erster Linie gegen den zur Immunisation verwendeten Stamm richtet.

Von dieser Möglichkeit ausgehend, schlug der Verf. anfangs 1905 vor, jeden Tuberkulösen mit einem aus seinen eigenen Tuberkelbacillen bereiteten Tuberkulinpräparat zu behandeln, da nur durch eine derart strenge Fassung des Begriffes „Krankheitsursache" Klarheit geschaffen werden könne über die Frage: Inwiefern kann die Ursache der Erkrankung zur Ursache der Genesung werden.

Für die Tuberkulinbehandlung sind in jüngster Zeit, 1907 und 1908, dieselben Vorschläge von Krause, Rothschild gemacht, lediglich auf Grund theoretischer Erwägungen.

Wittgenstein & Passini haben in jüngster Zeit, von denselben Erwägungen ausgehend, das Filtrat des unter Druck verflüssigten Sputums zur Injektion verwendet; bis jetzt liegen noch zu wenig Erfahrungen vor, um ein Urteil über diese Methode abgeben zu können.

Literatur.

Abraham, P., & Crookshank, Note on tubercular animals under treatment with. tuberculin. Pathol. soc. transact., Vol. 42, 343, **1891**.

Ackermann Th., Bericht über die Wirkung des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose aus dem pathol. Institut in Halle a. S. Klin. Jahrb., Ergänzungsband, **1891**.

Adler, Richard, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 746, **1903**.

— Therapeutische und diagnostische Verwendung des Tuberkulins. Prager med. Wochenschr., **1903**, Nr. 11.

— „Drei Tuberkulin-Todesfälle". Ebenda, **1904**, Nr. 30, S. 389.

Adrian, C., Bericht über die Resultate mit dem Kochschen Tuberkulin bei Lupus und Scrophuloderma. Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 45, H. 1, **1898**.

Albrand, W., Erfahrungen über das Tuberkulin aus der Prof. Schölerschen Augenklinik in Berlin. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 29, **1891**.

Alexander, Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die Impftuberkulose des Kaninchenauges. Centralbl. f. prakt. Augenheilk., **1891**, Juni-Juli-Heft.

Alsberg, Bericht über 18 auf der chirurg. Abteilung des israelit. Krankenhauses in Hamburg mit dem Kochschen Verfahren behandelte Fälle. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 18, Nr. 2, **1891**.

Amann, J., Der Einfluß der Kochschen Impfungen auf die Tuberkelbacillen im Sputum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, Nr. 1, **1891**.

Amrein, O., Beitrag zur Tuberkulinbehandlung der Lungentuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 4, H. 2, **1905**.

— Brauers Beiträge, Bd. 8.

— Schweizer Korrespondenzblatt, **1904** und Brauers Beiträge, Bd. 8.

Anders, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 1, H. 2/3.

— The value of the tuberculin test in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. New York med. journ., Vol. 21, Nr. 25, **1900**.

Anderson, The value of tuberculin in diagnosis and treatment. Lancet, **1900**.

— Some observations on the tuberculin treatment. Glasgow med. journ., Vol. 1.

Angerer, O., Beobachtungen über das Kochsche Heilverfahren. Münch. med. Wochenschr., **1890**, Nr. 49 u. 50.

Arendt, Ueber das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 18, Nr. 15, **1891**.

Arloing, S. P., Journal de physiol. et pathol. gén., **1903**, Nr. 4; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 585.

— Leçons sur la tuberculose, p. 278.

— Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac. Paris **1902**.

Arloing, S., & Bancel, Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeux chez le malade. Journ. de physiol. et de pathol. gén., **1904**, Nr. 3, p. 497.

Arloing, Courmont & Nicolas, Etude expérimentale sur la tuberculine. Province médic., **1898**, p. 445

Arloing & Courmont, De l'agglutination du bacille de Koch. Zeitschr. f. Tub., Bd. 1.

— — Wert der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1900**.

Arloing & Descos, Des toxones de la tuberculine. Journ. de la phys. et path., **1902**.

Arloing, Rodet & Courmont, Annales Univ. Lyon, T. 6, 81.

Armand-Delille, Arch. exp., **1902**.

Arneth, J., Blutuntersuchungen bei der Tuberkulose der Lungen und bei der Tuberkulinkur. Sitz.-Ber. der phys.-med. Ges. Würzburg, **1905**.

— Die Lungenschwindsucht auf Grundlage klinischer und experimenteller hämatologischer Untersuchungen (siehe dort die andere Literatur). Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 7, 309, 405 und Ambrosius Barth, Leipzig **1905**.

Arning, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— in Strauss: La tuberculose et son bacille, Paris **1895**.
Aronson, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 12.
— Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.
Auclair, Les poisons du bacille tuberculeux humain. Arch. de med. expér., T. 12, Nr. 1, **1900**.
Aufrecht, Robert Kochs Tuberkulosebehandlung. Deutsches Arch. f. klin. Mediz., **1891**, Nr. 1.
— Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Hölder, Wien **1905**.
— Erfolgreiche Anwendung des Tuberkulins bei fiebernden Phthisikern. 77. Vers. Deutscher Naturforscher und Aerzte, Meran **1905**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 10/11.
Baas, K. L., Experimentell-anatomische Untersuchungen über den Einfluß des Tuberkulozidins und Tuberkulins auf die Impftuberkulose des Kaninchenauges. Graefes Arch. f. Ophthal., Bd. 39, Heft 4, **1893**.
Babès, V., & Broca, G., Sur la sérothérapie de la tuberculose. Méd. moderne, **1896**, p. 37.
— — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
Babès, V., & Kalendero, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
Baccelli, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, **1891**.
Baginsky, B., Arch. f. Kinderheilk., **1891**, Nr. 4, 5, 6.
— Mitteilung in der Diskussion zu dem Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber die Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Berl. klin. Wochenschr., **1893**, S. 79.
Bail, O., Die passive Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., 1910, 1912.
— Ueber Giftwirkung von Tuberkelbacillen beim Meerschweinchen. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 49.
— Ueber das Aggressin des Tuberkelbacillus. Wien. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 21.
— Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschrift, **1905**, Nr. 9.
— Ueberempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
Bahrdt, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 86, Nr. 4 und 5.
Baldwin, E. R., Anti-tuberculin or tuberculin-precipitin serums. Journ. of med. research., Vol. 12, Nr. 2, p. 235, **1904**.
— Journ. of Amer. assoc., **1904**, Nr. 22.
van Balen, A., Dosierung in der Tuberkulindiagnostik nebst Mitteilung der Erfahrungen über lokale Tuberkulinreaktionen bei klinisch gesunden Erwachsenen. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose und der Tuberkuloseforsch., Bd. 15, Heft 2.
Bandelier & Röpke, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose.
Bandelier, Ueber die Anzahl der Lungenkranken für die Heilstättenbehandlung. Monatsschr. f. Unfallheilk., **1901**, Nr. 9.
— Brauers Beiträge, Bd. 15, **1910**.
— Weitere Beiträge zur Tuberkulinbehandlung. Deutsche med. Wochenschr., 1898, S. 798.
— Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 9.
— Ueber die diagnostische Bedeutung des alten Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 20.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 107, **1902**.
— Centralbl. f. innere Medizin, **1902**, S. 832.
— Ueber die Heilwirkung des Neutuberkulins (Bacillenemulsion). Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, Nr. 2, **1903**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 138, **1903**.
— Die Tuberkulindiagnostik in den Lungenheilstätten. Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 2, 4.
— Die Maximaldosis in der Tuberkulindiagnostik. Ebenda, Bd. 6, H. 1, **1906**.
— Der diagnostische Wert der Tuberkulininhalation. Ebenda.
— Zur Heilwirkung des Tuberkulins. Heilung eines Lupus durch Perlsuchtalttuberkulin. Ebenda.
Bandler & Kreibich, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 12.

Bang, Hosp.-Tid., 3. R., Bd. 9, Nr. 17/19, 1891.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 1909.

Bardenheuer, Bericht über 100 nach Koch behandelte chirurgische Fälle. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 17, Nr. 5, 1891.

Barrier, G., Recherches expérimentales sur les effets de la tuberculine de R. Koch. Recueil de méd. vétér. f. sér., T. 8, 469.

Baudach, J., Vorläufige Mitteilungen über Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 544.

Bauer, Jos., Ueber Tuberkulin. Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 32.
— II. Jahresbericht der Heilstätte „Engelthal" des Nürnberger Heilstättenvereins für 1901.
— Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 24.

Baumgarten, P., Baumgartens Jahresbericht, 1891.
— Ueber die Einwirkung des Kochschen Mittels (Tuberkulin) auf die Impftuberkulose der Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 19, 51.
— Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medizin, Bd. 3, 81, 1891.
— Baumgartens Jahresberichte, Bd. 2, 91, 1894.
— Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 544.
— Festschrift für Virchow. Bd. 3, Hirschwald.
— Ueber rezidivierende Tuberkulose nach Behandlung mittels Tuberkulin. Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, herausgeg. von Dr. P. Baumgarten, Bd. 2, Heft 1, 1893.

Baumgarten, P., & Walz, K., Ueber den Heilwert des neuen Kochschen Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös infizierten Kaninchen und Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 14, 1898.

Bäumler, Ch., Beobachtungen über die Anwendung des Kochschen Heilverfahrens. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 2.
— Lungenschwindsucht und Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 21.
— Die Behandlung der Tuberkulose im 19. Jahrhundert. Berl. klin. Wochenschrift, Bd. 37, Nr. 14.

Bayer, Ueber einige unter Zuhülfenahme des Tuberkulins mit günstigem Erfolge behandelte Fälle von chirurgischer Tuberkulose. Wiener mediz. Wochenschr., Bd. 32, Nr. 31, 1891.

Bechtin, J. W., Ueber den Stickstoffwechsel bei Injektionen Kochscher Flüssigkeiten in qualitativer und quantitativer Beziehung. Boln. gas. Botk., 1891, Nr. 45, 46, 47.
— Petersburg. med. Wochenschr., Russ. med. Lit., 2, 1892.

Benario, Briefliche Mitteilung der Höchster Farbwerke.

Beck, Max, Ueber die Kombination der Tuberkulinkur mit der Kreosotbehandlung. Charité-Annalen, Bd. 21, 815, 1896.
— Ueber das neue Tuberkulin TR. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 23, Beilage, S. 33, 41.
— Ueber die diagnostische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 5, 9.
— Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 20.
— Zur Frage der säurefesten Bacillen. Tuberkulose-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1904, Heft 1, Berlin, Springer.
— Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 6.

Behrends, Orvosi Hetilap, 1900, Nr. 23.

Behrendt, Ueber den Wert der Kutanreaktion. Inaug.-Diss., Heidelberg 1910.

v. Behring, E., Deutsche med. Wochenschr., 1898, S. 294.
— Ueber die spezifisch giftigen Eigenschaften der Tuberkulinsäure. Berl. klin. Wochenschr., 1899, Nr. 25.
— Beiträge zur experimentellen Therapie, 1904, Heft 8.
— Deutsche Revue, 1910.

Beninde, Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 23.

Benoit, Résultats obtenus sur l'homme et sur les animaux de la nouvelle tuberculine TR. de Koch. Congr. de la tuberculose, Paris 1898, p. 505.

Béraneck, Ed., Une nouvelle tuberculine. Rev. méd. de la suisse Romande, 1905, Nr. 10.
— Revue méd., 1905, 1906, 1907 und Tuberkulosekongreß in Washington, 1908.

v. Bergmann, Mitteilungen über die mit dem Kochschen Heilverfahren gewonnenen Ergebnisse. Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 47, Extrabeilage.
— Dasselbe. Wien. med. Presse, Bd. 31, Nr. 47, 1890.
— Dasselbe. Wien. med. Blätter, Bd. 8, Nr. 48, 1890.
— Münch. med. Wochenschr., 1890, S. 824.
— v. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, 1891, N. F., Nr. 22.
— Einleitender Vortrag zu der Besprechung über die Kochsche Entdeckung, gehalten auf dem 20. Chirugenkongreß Berlin 1891. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 15, 16.
— Klin. Jahrb., Ergänzungsbd., 1891.
Bernheim, S., Die Behandlung der Tuberkulose mit Serum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 654, 1894.
— Traité clinique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. Paris 1902.
Bernheim, S., & Quentin de Paris, Traitément de la tuberculose par l'emploi combiné de la tuberculine et de las éthères de créoos ot. Presse méd. de Belg., T. 55, 1903 et Bull. gén. de thér., 1904.
Besold, Diskussion. II. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin, 1904.
Bergerac, Presse méd., 1909, Nr. 32.
Biedert, Deutsche Medizinalzeitung, 1891.
Biedert, Deutsche Medizinalzeitung, 1891.
— Zur Anwendung von Robert Kochs Tuberkulinum. Arch. f. öffentl. Gesundheitspflege in Elsaß-Lothringen, Bd. 1, 1897.
Bierk & Lesser, Verhandlungen der Berliner Dermatolog. Gesellsch., 6. VII. 1898.
Biermer, Klin. Jahrb., Ergänzungband, 1891.
Binswanger, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 4, 1.
— Arch. f. Kinderheilk., X. L., III., 1—4, 1903.
Birnbaum, Das Kochsche Tuberkulin in der Gynäkologie. Berlin, Springer, 1907.
— Centralbl. f. Gynäkol., 1907, H. 39.
Blaschko, A., Das Tuberkulin in der Dermatologie. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 9.
Blümel, Münch. med. Wochenschr., 1908 und 1911.
Böhme, Ueber Tuberkuloseopsonine. Münch. med. Wochenschr., 1909, H. 22/23.
— Ueber Opsoningehalt von Exsudaten. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 96, 1909.
Boinet & Jeaunel, Traitement de la tuberculose humaine par le sérum de sang de chevre inoculée avec de la tuberculine. Semaine méd., 1891, Nr. 4.
Bondi, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 49.
Bonome, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1907.
Borelius, Jacques, Den Kochska behandlingen af tuberculos inför tyska kirurgkongressen i Berlin, 1—2 april, 1891. Hygiea, Vol. 43, Nr. 4, 1891.
Bornträger, Resultate der Tuberkulinbehandlung in der Praxis. Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 18.
Bosquier, R., Thèse de Paris, 1897.
— La nouvelle tuberculine R et son emploi en particulier dans la tuberculose pulmonaire. Paris 1898.
Botkin, S., Hämatologische Untersuchungen bei Tuberkulininjektionen. Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 15.
Bozzolo, C., Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 16, 17.
— Sull potere curativo della nuova tubercolina di Koch. Gazz. degli Osped., T. 18, Nr. 133, 1897.
Brandenburg, F., Scarlatina- und v. Pirquet-Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 36, Nr. 12, S. 561.
Braun, H., Ueber das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 11.
Brecke, Jahresber. der deutschen Heilstätte in Davos.
Brehm, Therapeutische Monatshefte, 1891, Nr. 2.
Brieger, O., Ueber die Einwirkung des Kochschen Verfahrens auf Schleimhautlupus. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 5.
— Kongreß zur Bekämpfung der Tuberkulose, 1899, S. 370.
Browicz, T., Beitrag zur Histologie der Gewebsveränderungen nach Injektion der Kochschen Vaccine. Centralbl. f. die med. Wiss., Bd. 22, Nr. 1, 1891.
— Wien. med. Blätter, Bd. 14, Nr. 3, 1891.

Brown, T. Warren, Treatment of tuberculosis and tuberculin inoculation. Brit. med. journ., **1905**, Nr. 2316, p. 1089.
Bruck, C., Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
Buchner, H., Berl. klin. Wochenschr., **1890**, S. 673 u. 1084.
— Ueber Robert Kochs Heilverfahren gegen die Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1890**, Nr. 47.
— Robert Kochs Heilverfahren gegen Tuberkulose und die sich zunächst anknüpfenden experimentellen Aufgaben. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
— Kritisches Referat über O. Hertwigs Arbeit: Ueber die physiologische Theorie der Tuberkulinwirkung etc. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 29.
— Tuberkulinreaktion durch Proteine nicht spezifischer Bakterien. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 49.
— Münch. med. Wochenschr., **1897**, S. 298.
— Zu Robert Kochs Mitteilung über neue Tuberkulinpräparate. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, S. 322.
Bujwid, O., Dos wiadczenia na zwierzetach z tuberkulina. Gazeta Lekarska, **1891**, p. 584.
— Tuberkulina i jeg przygotowaine. Gazeta Lekarska, **1891**, p. 68.
Bukowsky, Jaroslaw, Vorläufiger Bericht über die Anwendung des Tuberkulins TR. Wien. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 40.
— Die Ergebnisse der Behandlung tuberkulöser Hautinfektionen mit Tuberkulin R. Arch. f. Dermatol. u. Syph., **1898**, H. 2.
Bullock, William, The treatment of tuberculosis by tuberculin. Lancet, **1905**, Vol. 2, Nr. 23.
Burci, Enrico, Ricerche sperimentali sul valore chemiotattico della tubercolina. Rif. med. Vol. 7, Nr. 239, 240, **1891**.
Burckhardt, Emil, Beobachtungen über Tuberkulinbehandlung von Urogenitaltuberkulose. Schweizer Korrespondenzblatt, Bd. 21, Nr. 6, **1891**.
v. Burckhardt, H., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren, nebst pathologisch-anatomischem Untersuchungsbefund von Prof. Dr. Baumgarten. Med. Korrespondenzbl. des Württemberg. ärztl. Landesverein, 18. Dez. **1890**, Nr. 33—35.
Burghart, Ueber die Ergebnisse der Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins (TR.) bei Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 7.
— Die Behandlung der Lungenschwindsucht im Krankenhause und in der ärmeren Praxis. Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 27, 28.
Bussenius, Einige Mitteilungen über die bisher bei Anwendung des TR.-Tuberkulins gesammelten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 28.
— Ueber die Wirkung des neuen Tuberkulins TR. Nebst Entgegnung von L. Spengler. Schweizer Korrespondenzblatt, **1898**, Nr. 5.
Bussenius, W., & Cossmann, H., Das Tuberkulin TR., seine Wirkung und seine Stellung in der Therapie der inneren und äußeren Tuberkulose. Berlin **1898**.
— — Petersburger med. Wochenschr., **1898**, S. 270.
— — Schweizer Korrespondenzblatt, **1898**, S. 500.
Calmette, Acad. des scienc., 17. VI. **1907** (Ophthalmoreaktion); Sem. méd., **1907**.
Calmette & Breton, Sur les effets de la tuberculine absorbée par la tube digestif chez les animaux sains et chez les animaux tuberculeux. La Belgique méd., **1906**, Nr. 12.
Calmette, Kongreßbericht. Washington **1908**.
Calmette, A., & Massol, L., Sur les réactions de précipitation des sérums de tuberculeux et des sérums d'animaux hyperimmunisés contre la tuberculose en présence des tuberculines. Compt. rend. d. séances de l'acad. des scienc., T. 151, Nr. 4, p. 285 und Rev. vétér., An. 31, 1. sept.
Camp, de la, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 30.
Campana, R., La tubercolina TR nel Lupus ed in alcune altre lesioni tuberculose. Policlinico **1897**, Nr. 2—4.
— Ref. d. Therapeut. Wochenschr., **1897**, Nr. 46.
Campana, R., & Degola, N., Alcune osservazini suogli effetti della linfa di Koch, sopra animali con tuberculose sperimentale. Rif. med., Vol. 7, 76, **1891**.

CANTANI, A., Ueber das Kochsche Heilverfahren in der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 2 und 9.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, **1909** (Jodtuberkulin).
CARRIÈRE, G., Etude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein, produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). Arch. de méd. expérim., **1897**, Nr. 1 (IX).
CARRUCCIO, La tubercolina nel lupus. Clinica dermosifilopatica della R. Univ. di Roma, **1894**, 1 u. 2.
CASPERSOHN, Ein Fall von Meningitis tuberculosa, entstanden unter der Behandlung mit der Kochschen Lymphe. Punktion des Seitenventrikels. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 12.
CASTELLINI, F. F., Azione della linfa Koch sulla crasi sanguigna. Rif. med., **1891**, Nr. 180.
CHEYNE, W. WATSON, On tuberculin in relation to surgical tuberculous diseases. Lancet, **1891**, Vol. 2, 6—7.
CHIARI, H., Ueber den pathologisch-anatomischen Untersuchungsbefund in drei mit Kochschen Injektionen behandelten Fällen von schwerer Lungentuberlose. Prager med. Wochenschr., **1890**, Nr. 53.
— Weitere pathologisch-anatomische Mitteilungen über mit Kochschen Injektionen behandelte Fälle von Tuberkulose. Prager med. Wochenschr., **1891**, Nr. 9.
CHRISTIAN & ROSENBLATH, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 39.
CITRON, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 8.
— Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 36; **1909**, Nr. 51.
— Kongr. für innere Medizin, Wiesbaden **1910**.
COGHILL, J. G. SINCLAIR, Observations on the effect of the injection of tuberculin on the pulse. Brit. med. Journ., Nov. **1891**, Nr. 14.
— Sequel of a case treated by Koch's tuberculin, with the results of the necropsy. Lancet, Vol. 2, 1219, **1895**.
COHN, C., Die Erfahrungen mit Tuberkulin R bei der Behandlung der Tuberkulose in der Kgl. med. Klinik in Breslau (Dissert.).
COHN, LEO, Die Bedeutung der v. Pirquetschen Hautreaktion im Kindesalter. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 40, 1817.
CORNET, G., Die Tuberkulose, Wien **1907**.
— Die latenten Herde der Tuberkulose und der Tuberkulindiagnostik im Lichte neuer Forschung. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 15.
CORNET, G., & MEYER, A., Immunität bei Tuberkulose. Handb. der pathog. Mikroorganismen von KOLLE & WASSERMANN, Jena **1904**.
CORNIL, Progrès méd., **1890**, Nr. 51.
DE COSTER, V., Action du sérum antituberculeux sur une tumeur fibro-tuberculeuse de la face. Presse méd. Belge, **1897**, Nr. 15.
COURMONT, J., & LE DOR, De la Vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solubles du bacille. Arch. de méd. expér., T. 3, 6. Nov. **1891**.
CRISAFALLI, GUIGLIELMO, Modificazioni della urina e del potere urotossico negli iniettati colla linfa Koch. Arch. ital. di clin. med., Vol. 30, 3, **1891**.
CZAPLEWSKI, E., & ROLOFF, F., Beiträge zur Kenntnis der Tuberkulinwirkung bei der experimentellen Tuberkulose der Kaninchen und Meerschweinchen. Berl. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 29.
— — Ueber den Heilwert des Tuberkulins nach Experimenten an tuberkulös infizierten Kaninchen und Meerschweinchen. Arb. aus dem Tübinger pathol. Inst., Bd. 2, 1, **1893**.
CZERNY, Erster Bericht aus der Chir. Klinik in Heidelberg über die Kochschen Impfungen. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
DAELS, Med. Klinik, **1908**, Nr. 2.
DAURIAC, J. S., Notes cliniques sur l'emploi de la nouvelle tuberculine TR du Prof. R. Koch dans le traitement des tuberculoses. Le Progrès méd., **1897**, Nr. 49, 50.
DAUTWITZ, Beiheft zur Med. Klinik, **1908**, H. 9.
DAVIDS, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., **1909**.
DECHANDT, Das Tuberkulin, Inaug.-Diss., Leipzig **1901**.
DENISON, CHARLES, Tuberculin and the living cell. Philadelphia med. News, Vol. 61, 12, **1892**.
— The microscopical proof ofa curative process in tuberculosis, or the reaction to tuberculin evidenced by blood changes. Med. Record, **1896**, Nr. 5, Sept.

Denison, Charles, The uses of tuberculin. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 38, Nr. 6, **1902**.
— Ten years experience with the tuberculines. Journ. of Tuberculosis, Vol. 3, Nr. 2.
— The specific therapie of tuberculosis. Med. News, Vol. 86, Nr. 13, **1905**.
Denys, J., Sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine. Compt. rend. et mém. du Congr. de la tuberculose, Paris **1898**, p. 497.
— Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulin. Aus dem bakteriologischen Institut zu Löwen. Tuberkulosekongreß Berlin, **1899**, 696.
— De l'emploi de la tuberculine bouillon filtré du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire. Bull. de l'acad. de méd. de Belge, Bruxelles **1902**, Nr. 3.
— Quelques mots de réponse à Mr. le Dr. Lebœuf à propos de sa communication sur les tuberculines. Presse méd. Belge, **1902**, Nr. 27.
— Le bouillon filtré du bacille de la tuberculose dans le traitement de la tuberculose humaine, Paris **1905**.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, 237.
— Réponse aux objections formulées par M. M. Malvot et van Beneden contre le traitement de la tuberculose par le bouillon filtré du bacille de Koch.
— La tuberculine dans les tuberculoses, Bruxelles **1902**.
— De l'action curative des bouillons filtrés du bacille tuberculeux dans la tuberculose pulmonaire. Bull. de l'acad. r. de méd. de Belge, **1902**, 22 mars.
Dettweiler, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, **1891**.
Detre-Deutsch, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 6 u. 41.
Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 27.
Deycke, Lepra. Bibl. internat., Vol. 7, **1907**; Münch. med. Wochenschr., **1910**.
Deycke & Much, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 39.
— — Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 15, Heft 2, **1910**.
Dresdner, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 52.
Diem, Versuche mit Tuberkulin bei Hühnertuberkulose. Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde, Bd. 3, 481, **1892**.
Ditthorn & Schulz, Herstellung und biologische Reaktionen des Eisentuberkulins. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, H. 5, **1909**.
— — Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 28.
Dönitz, W., Untersuchungen über die Wertbestimmung des gewöhnlichen Tuberkulins. Klin. Jahrbuch, Jena **1898**.
— Die Behandlung der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1904**, Nr. 13.
— Welche Aussichten haben wir, Infektionskrankheiten, insbesondere die Tuberkulose, auszurotten? Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 17 u. 18.
Dörrenberg, Ueber die Aussichten der Serumtherapie bei Tuberkulose. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte, 68. Vers., Teil II, 2. Hälfte, S. 39, **1897**.
Dörschlag, Iristuberkulose. Diss. Greifswald, **1905**.
Dor, La Clinic ophthalmique, **1907**.
Doutrelepont, J., Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
— Demonstration von mittelst Tuberkulin behandelten Lupusfällen. Sitzung der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde v. 19. Jan. 1891. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 9.
— Ueber die Injektion mit Tuberkulin. Verhandl. der deutschen dermatol. Ges., III. Kongr., Wien u. Leipzig, **1892**.
— Kurze Mitteilung über die bisherigen Erfahrungen bei der Anwendung des neuen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 34.
— Weitere Erfahrungen bei der Anwendung des neuen Kochschen Tuberkulins. Separatausgabe aus dem Sitz.-Ber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde zu Bonn, **1898**.
— Ueber Tuberkulinwirkung bei Lupus. Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 21.
Densky, Brauers Beiträge, Bd. 10, Heft 1.
Ebstein, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
— Klin. Jahrb., Ergänzungsband, **1891**.
Edgren, J. G., Försök med. R. Kochs nya tuberculin TR. Hygiea, **1898**, Nr. 4.
Edwards, Laudon B., Antitubercle serum in tuberculosis. New York med. Record, Vol. 53, 15. April **1898**.

Ehrlich, Internationaler Kongreß für Hygiene, **1900**.
Ehrlich & Güttmann, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
Eichhoff, P. J., Ueber meine bisherigen Erfahrungen mit der Tuberkulintherapie bei Lupus und einigen anderen Dermatosen. Therap. Monatsh., 1891, Nr. 9.
Elsässer, Klinische Beobachtungen bei Behandlung mit Neutuberkulin (Bacillenemulsion) und Mitteilung eines Falles von mit Alttuberkulin geheilter doppelseitiger Iristuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 48.
— Einiges über Tuberkulinbehandlung. Aerztl. Mitteilungen aus und für Baden, Bd. 59, Nr. 11.
Elsenberg, A., Die Behandlung des Lupus mittelst der Kochschen Methode. Wien. med. Presse, Bd. 33, 1, 2, **1892**.
Engelking, O., Zur Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulin R. Inaug.-Diss., Marburg **1897**.
Engl & Bauer, Brauers Beiträge, Bd. 7, 13.
Entz, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 12.
Epstein, Prager med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1 und 2.
Ellermann & Erlandsen, Brauers Beiträge, Bd. 14, Heft 1.
Erlandsen & Petersen, Brauers Beiträge, Bd. 16, Heft 3.
Erlandsen, Brauers Beiträge, Bd. 18, Heft 3.
Escherich, Die Resultate der Kochschen Injektionen bei Scrophulose und Tuberkulose des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk., **1892**, Nr. 4.
— Kl.-kas. Beiträge, **1897**.
— Prager med. Wochenschr., **1900**, S. 517.
— Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 20.
v. Esmarch, Friedr., Bericht über die Anwendung des Kochschen Heilmittels bei Kranken. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3, 4.
Eve, Frederic, Cases of surgical tuberculosis treated by Koch's new tuberculin. Lancet, **1897**, Nr. 18, Sept.
Ewald, C. A., Erfahrungen mit dem Kochschen Mittel. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 51; ebenda, **1891**, Nr. 3.
Fabian, E., Ueber das neue Tuberkulin TR. Dissert., Königsberg i. P. **1898**.
Falckenberg, Curt, Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie der Iridocyclitis tuberculosa. Inaug.-Diss., Tübingen **1901**.
Falckenberg, Curt & Löwenstein, Ernst, Ueber die Inkubationszeit der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 8, **1906**.
Faludi, Diskuss. im Budapester Aerzteverein, 9. Nov. **1908**.
Faure, Elié, Essai sur le traitement du lupus par la nouv. tuberculin TR de Koch. Thèse de Paris, **1899**.
Fauser, Ueber einige Sektionsbefunde nach Anwendung des Kochschen Verfahrens. Med. Korrespondenzbl. d. Württemberg. ärztl. Landesvereins, **1891**, Nr. 13.
Feer, E., Auftreten von Diazoreaktion im Urin von mit Kochscher Lymphe behandelten tuberkulösen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk., **1892**, Nr. 3.
Feigel, Longin, Bis jetzt noch nicht beschriebene Veränderungen an Tuberkelbacillen nach subkutan injizierter Kochscher Lymphe. Centralbl. für allg. Path. u. path. Anat., Bd. 2, Nr. 4, **1891**.
Feistmantel, Die Tuberkulinreaktion. Ein Beitrag zur Feststellung ihres Wesens als Gattungsreaktion. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde, I. Abt., Bd. 36, Nr. 2.
— Impfstoffe und Sera. Leipzig, Thieme, **1903**.
v. Fetzer & Gussmann, F., Zur Kochschen Tuberkulosebehandlung. Stuttgart **1891**.
Finger, 69. Versammlung der Naturforscher und Aerzte zu Braunschweig, **1897**.
Finkler, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 52.
Foss, Beitrag zur Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, Nr. 5, **1905**.
France, E., Londoner Tuberkulosekongreß. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 852.
— siehe Koch, Deutsche med. Wochenschr., **1901**.
Fränkel, A., Beobachtung über die Anwendung des Kochschen Heilverfahrens. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
— Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Aus der Sitzung der Berl. med. Ges. vom 11. Febr. 1891. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 7.

Fränkel, A., Bemerkung in der Diskussion über d. Vortrag d. Herrn B. Fränkel: Ueber Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Berl. klin. Wochenschr., **1893**, S. 79.
— Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, **1900**, Nr. 4.
— Lehrb. der spez. Pathol. u. Ther. der Lungenkrankheiten.
Fränkel, B., Klin. Jahrb., Erg.-Bd. 259, **1891**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1893**, S. 79.
— Das Tuberkulin und die Frühdiagnose der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 12.
— Das Tuberkulin zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Charitévortrag, **1900**.
— Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von Exzellenz v. Behring: „Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung“. Sitzung des Vereins für innere Medizin vom 18. Januar 1904. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 6.
— Der Stand der Tuberkulosebekämpfung in Deutschland. Denkschrift, dem internat. Tuberkulosekongreß in Paris 1905 vorgelegt vom Deutschen Centralkomitee zur Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke, Berlin **1905**, Selbstverlag.
Francke, Brauers Beiträge, Bd. 11.
Fräntzel, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 49.
Fräntzel & Runkwitz, Systematische Anwendung des Kochschen Specificums gegen Tuberkulose bei inneren Krankheiten. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 47.
Franz, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, 338.
— Die Bedeutung des Tuberkulins für die Frühdiagnose der Tuberkulose und die erste Anwendung desselben in der Armee. Wien. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 7.
— Internat. Tuberkulosekonferenz in Stockholm, **1908**.
— Tuberkulinreaktion bei Beurteilung der Diensttauglichkeit. Militärarzt, **1909**.
Frey, Wien. klin. Rundschau, **1906**.
Frey, Hermann, Ueber die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Wien, Deuticke, **1905**.
— Einige Bemerkungen zu Spenglers neuem Heilverfahren (Immunisierung mit Perlsuchttuberkulin). Wien. klin. Rundschau, **1906**.
— Meine Erfahrungen mit dem Antituberkuloseserum Marmorek. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 44.
— Zur Therapie der Tuberkulose. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, **1903**, Nr. 3.
— Einige Bemerkungen zur Vollandschen Kritik der Tuberkulinbehandlung. Neue Therapie, **1905**, Nr. 1.
Freymuth, W., Vorläufige Erfahrungen mit TR. Therapeut. Monatsh., **1898**, Nr. 6, S. 310.
— Diagnostische Erfahrungen mit Tuberkulin an Lungenkranken. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 19.
— Ueber Anwendung von Tuberkulinpräparaten per os. Münch. med. Wochenschrift, **1905**, Nr. 2.
— Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Bd. 24, 117.
— Allgemeine Erfahrungen bei Tuberkulinanwendung am lungentuberkulösen Menschen. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturforscher und Aerzte, Breslau **1904**, II. Teil, 2. Hälfte.
— Ueber Tuberkulin- und Heilstättenbehandlung Lungenkranker. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 43.
— Ueber die diagnostischen Erfahrungen mit Tuberkulin bei Lungenkranken. Allgem. med. Zentralzeitg., **1903**, Nr. 16.
— Erfahrungen mit albumosefreiem Tuberkulin. Brauers Beitr., Bd. 19, **1911**.
Fürbringer, M., Mitteilung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber die Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
— Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 26.
Fuchs, E., Ueber die Behandlung tuberkulöser Kinder mit hohen Tuberkulindosen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 72, 523—581.
Fuchs-Wolfring, Brauers Beiträge, Bd. 12 (JK. Spengler).

GABRILOWITSCH, J., Ueber Injektionen mit Kochscher Lymphe. Wien. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Tuberkulosis, Bd. 8, **1909**; Intern. Centralbl. f. Tuberkulose, **1910**; Zeitschrift f. Tuberkulose, Bd. 13 (Endotin).
GAMALEIA, N., Ann. Pasteur, **1889**, p. 542.
— Sur le traitement de la tuberculose par le méthode de Koch. Arch. de méd. expér. et d'anatomie patholog., **1891**, Nr. 2.
GANGHOFNER, Ueber die therapeutische Verwendung des Tuberkulins im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 63, Heft 5, Mai **1906**.
GANGHOFNER & BAYER, C., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren aus dem Kaiser-Franz-Joseph-Kinderspital in Prag. Prag. med. Wochenschr., Bd. 16, Nr. 3, 4, **1891**.
GÄRTNER, G., & RÖMER, FR., Ueber die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 5, Nr. 2, **1892**.
GEISLER, TH., Ueber die Wirkung des Kochschen Tuberkulins auf gesunde Tiere (Kaninchen). Virch. Arch., **1891**, p. 601.
GERBER & PRANG, Erste Erfahrungen mit Neutuberkulin TR. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 39.
v. GEBHARDT, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 13.
GERHARD, Klin. Jahrb., **1891**, Erg.-Bd.
— Behandlung der Tuberkulose. Therapie der Gegenwart, Bd. 2, Nr. 5.
GLÄSSNER, Das Marmorekserum bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Nr. 5, **1910**.
GLUCK, TH., Chirurgische Fälle von Tuberkulose bei Behandlung mit Tuberkulin. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 13, Nr. 4—6, **1891**.
GOESCHEL, Beobachtungen über die Behandlung mit dem Kochschen Mittel. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
GOETSCH, Ueber die Behandlung der Lungentuberkulose mit Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 25.
— Centralbl. f. innere Med., **1902**, S. 144.
GORDON, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 38 (Endotin).
GRAEFENBERG, Dysmenorrhöe und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 10.
GRAMATSCHIKOFF, A., Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf tuberkulöse Kaninchen. Baumgartens Arb., Bd. 1, Nr. 3, **1892**.
GRAU, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 101.
GRAWITZ, E., Deutsche med. Wochenschr., **1891**, S. 19.
— Ueber Blutbefunde bei Behandlung mit dem Kochschen Mittel. Charité-Annalen, Bd. 16, 291, **1891**.
GRAY, Vaccine treatment in Surgery. Lancet, 4312.
GRIGORJEW, D. W., Pathol.-anatom. Veränderungen in den Organen gesunder Tiere bei Tuberkulineinspritzungen. Inaug.-Diss., Petersburg **1892**.
GRÜNEWALD, Verwendung des alten Kochschen Tuberkulins zur Erkenntnis der Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 43.
GUIGNARD, Les extraits de bacilles tuberculeux et les tuberculines, autres que celles de Koch. Revue de la tuberculose, **1902**, Nr. 3, p. 289.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, 459.
— Valeur pratique de la tuberculine dans le diagnostic et dans le traitement des lésions tuberculeuses. Bull. méd., **1906**, Nr. 60.
GUINARD, Sur les injections diagnost. de tuberculine; technique et résultats. Lyon méd., **1902**, Nr. 19 et 20; Les tuberculines de R. Koch. Ibid., **1902**, Nr. 2.
GUTTMANN, P., Ueber das Kochsche Heilverfahren bei Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 52.
— Ueber die Anwendung des Kochschen Mittels bei Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 1.
— Demonstration eines Präparates von Heilung tuberkulöser Darmgeschwüre durch das Kochsche Mittel. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
— Monatsh. für die prakt. Tierheilk., Bd. 6, 433, **1895**.
GUTTMANN, P., & EHRLICH, P., Entgegnung auf die Mitteilung über Tuberkelbacillen im Blut nach Kochschen Injektionen. Deutsche med. Wochenschrift, **1891**, Nr. 6.
GUTTSTADT, A., Die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb., **1891**, Erg.-Bd.

Haentgens, Näheres über die Unterstützung des Bindegewebes bei seinem Kampfe gegen das Tuberkulosevirus. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 9, H. 2. Tuberkulosis 1909.
Hager, Verhandlungen des VI. Verbandstages der deutschen Bahnärzte, Metz **1904**.
— Zur spezifischen Behandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschrift, **1902**, Nr. 28, 29.
— Zur Therapie der Lungenschwindsucht. Berlin, Verlag med. Warenhaus.
— Diskussion der II. Vers. der Tuberkulose-Aerzte, Berlin **1904**.
Hahn, Eugen, Mitteilung über die Anwendung Kochscher Lymphe auf der chirurgischen Station des Krankenhauses am Friedrichshain Berlin. Dtsche. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1.
Hamburger, T., Ueber den Wert der Stichreaktion. Wien. klin. Wochenschrift, **1908**, Nr. 12.
— Die Tuberkulose als Kinderkrankheit. Münch. med. Wochenschr., Nr. 52.
— Die Stichreaktion bei der Diagnose kindlicher Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 1.
— Ueber tuberkulöse Exazerbation. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 24.
— Die Tuberkulose im Kindesalter. Wien, Deuticke, **1910**.
— Ueber die Entwickelung der Tuberkulinempfindlichkeit beim Kinde. Brauers Beiträge, Bd. 17, Heft 2.
Hamburger & Monti, Brauers Beiträge XVI (Antikörper).
Hamburger, F., und Toyosuku, I., Ueber das zeitliche Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit und der primären Lokalerscheinungen bei experimenteller Tuberkulose. Beitr. zur Klinik d. Tuberkulose u. der spezif. Tuberk.-Forsch., Bd. 17, Heft 2.
Hammer, C., Ueber die diagnostische Tuberkulininjektion und ihre Verwendung beim Heilstättenmaterial. Beitr. zur Klinik d. Tuberkulose, Bd. 1, Heft 4, S. 325, Würzburg **1903**.
— Die Heilstättenbehandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 26.
— Diskussion der II. Vers. der Tuberkulose-Aerzte, Berlin **1904**.
Hammerschlag, Centralbl. f. klin. Med., **1891**.
Hansemann, David, Pathologisch-anatomische und histologische Erfahrungen über die Kochsche Injektionsmethode. Therap. Monatsh., Januar **1891** und Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
Haslund, Nogle Betragtninger over Behandlingen af Lupus med. de Koch'ske Injectioner. Hosp. Tid., 3. R., Bd. 8, 51, **1890**.
— Beretning an Tilfälde af Lupus behandlede med Koch's Tuberculin. Ebenda, Bd. 9, 33—37, **1891**.
Hauptmann, E., Ueber die thermische Tuberkulinreaktion bei Rindern, welche wiederholt und gleichartig tuberkulinisiert werden. Inaug.-Diss. Wien; Tierärztl. Centralbl., Nr. 9, S. 133.
Heermann, Ueber Tuberkulinbehandlung seit 1891. Zeitschr. f. Krankenpflege, Bd. 26, Nr. 5—8, **1904**.
— Ueber einen schmerzlosen Injektionsmodus des Alttuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 7, **1905**.
Heim, Discussion on the therapeutic and diagnostic value of tuberculin in human tuberculosis. Philadelphia med. journ., Vol. 8, **1901**.
Heim & John, Wien. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 7.
Helferich, Ueber die Erfolge, welche mit dem Kochschen Heilmittel bei Kranken der chirurgischen Klinik bisher erzielt worden sind. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— Klin. Jahrb., **1891**, Erg.-Bd.
Heller, A., Bericht aus dem patholog. Institut in Kiel über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb., Erg.-Bd., S. 770, **1891**.
Helmholz, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 371.
Henoch, Ed., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
— Klin. Jahrb., Erg.-Bd., **1891**.
Heron, G. A., On Koch's treatment in tuberculosis of the lung and in lupus vulgaris. Lancet, 18. Mai **1891**, Vol. 1.
— On the treatment of consumption and of lupus by tuberculin. British med. journ., 9. July **1898**.

HERON, G. A., Discussion on the therapeutic and diagnostic value of tuberculin in human tuberculosis. Philadelphia med. journ., **1901**, p. 494.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Heft 5.
HERTWIG, O., Ueber die physiologische Grundlage der Tuberkulinwirkung. Jena **1891**.
HERZFELD, J., Das Tuberculinum R. bei Larynxtuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, S. 543.
HERZBERG, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 5 (JK.).
HEUBNER, Verhandlungen des X. Kongresses für innere Medizin, **1891**.
— I. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte zu Berlin, **1903**.
v. HEUSINGER, Ueber die anatomischen Veränderungen tuberkulöser Lungen nach Behandlung mit Kochschen Injektionen. Inaug.-Diss., Marburg **1891**.
HILDEBRAND, Tuberkulose-Archiv für Chirurgie, **1901**.
HIME, THOS. WHITESIDE, Case of facial lupus healed by Koch's method. Lancet, 16. April **1891**, Vol. 1.
HINK, ADOLF, Die Injektionen mit Kochs Tuberkulin. Wien. med. Blätter, **1891**, Nr. 23.
HINZ, REINHOLD, Ueber den diagnostischen Wert des Tuberkulins in der Kinderpraxis. Dissert., Rostock **1905**.
v. HIPPEL, Arch. f. Ophth., Bd. 59, Heft 1.
HIRSCHFELDER, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Therap. Beilage Nr 4.
HOFMEIER, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 53.
HOFMOKL, Mitteilungen über die Resultate der mit Tuberkulin behandelten chirurgischen Krankheitsfälle. Wien. med. Presse, **1891**, Nr. 18, 19, 20.
HOLDHEIM, W., Ueber Erfahrungen mit Alttuberkulin in der Privatpraxis. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u. Aerzte, Breslau **1904**, II. Teil, 2. Hälfte.
— Die Tuberkulintherapie der ambulanten Behandlung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1905**, Nr. 11, S. 780.
VAN HOORN, W., Over tuberculine en tuberculocidine by lupus. Nederl. Weekbl., Bd. 2, Nr. 14, **1892**; Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 15, Nr. 112, S. 615, **1892**.
— Ueber das neue Tuberkulin TR. bei der Behandlung des Lupus und der Blasentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 39.
— Voortgenette mededeelingen over Tuberculine R-behandeling bij lupus. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Bd. 2, Nr. 8, S. 269, **1898**; Deutsche med. Wochenschrift, **1898**, Nr. 7.
VAN HOORN & SPRUYT-LANDSKROON, Die Behandlung von Lupuskranken mit Tuberkulin. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 8, Nr. 6, S. 237, **1891**.
HOPPE-SEYLER, Virch. Arch., Bd. 128, **1892**.
HUBER, Ueber Tierversuche mit dem neuen Tuberkulin Kochs (TR.). Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 7.
HUEPPE, F., Ueber Heilung der Tuberkulose unter spezieller Berücksichtigung der neuen Methode von R. Koch. Wien. med. Presse, **1890**, Nr. 48.
— Kochs Mitteilungen über Tuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 12, Sep.-Ausgabe.
HUEPPE, FERD., & SCHOLL, HERM, Ueber die Natur der Kochschen Lymphe. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 4 u. 8.
HUHS, Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 7.
IRIMESCU, Die Reaktion der Paratuberkeln bei der experimentellen und menschlichen Tuberkulose. Ref. Münch. med. Wochenschr., Bd. 3, Nr. 27, **1906**.
— Die Reaktionen der Paratuberkuline bei der experimentellen und menschlichen Tuberkulose. Revista stiinteloo medicale, 1. Aug. **1905**.
IRSAI, A., Erfahrungen über das Kochsche Mittel bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 6.
ISCHIGAMI, Intern. Kongreß f. Tuberkulose, Washington **1908**.
ISRAEL, O., Bericht über die anatomischen Befunde an zwei mit dem Kochschen Heilmittel behandelten tuberkulösen Lokalerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 48.
ISSERSON, E., Ueber die diagnostische Bedeutung der Pirquetschen Reaktion bei Erwachsenen. Russky Wratsch, Nr. 46, S. 1724.
JAQUERODT, Rev. méd. de suisse romand., **1908**.
JABOULAY & LECLERC, La tuberculine TR. dans la tuberculose chirurgicale et pulmonaire. Lyon méd., **1898**, p. 393.

Jacobi, E., Histologische Untersuchungen über die Einwirkung des Kochschen Mittels auf Lupus. Centralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat., Bd. 2, Nr. 2, **1891**.
Jacoby, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 26/28.
Jakols, Soc. intern. de la tuberculose, Paris **1906**, März.
v. Jaksch, R., Ueber die Wirkung des Kochschen Heilmittels. Sitzungsber. d. Ver. deutscher Aerzte in Prag, 28. Nov. **1890** (Wien. med. Presse).
— Prag. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 2.
— Verhandlungen des X. Kongresses f. inn. Med., **1891**.
— Verhandlungen des XXIX. Kongresses f. inn. Med., **1910**.
— Gedenkrede auf Herrmann Nothnagel. Prag. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 42.
Jarisch, A., Lupus vulgaris; Tod 36 Stunden nach Injektion von 2 mg Kochscher Lymphe. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 3, Nr. 50, **1890**.
v. Jasinski, R., Zur Behandlung der Knochentuberkulose mittelst der Kochschen Flüssigkeit. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 11.
Jeffries, Boston med. and surg. journ., **1891**, Nr. 8.
Jessen, F., Ueber Tuberkulosegifte. Med. Klin., Nr. 32, S. 1268.
— Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 39.
Jessen & Rabinowitsch, Lydia, Zur Frage der Löslichkeit der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, Heft 5, S. 454—457.
Jessler, Prag. med. Wochenschr., **1906**.
Joannowitz & Kaspsamer, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 11, **1907**.
Jochmann, Kongreß für innere Medizin, **1910**.
Jochmann & Möllers, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.
De Jong, III. internat. Kongreß f. Hygiene in Brüssel.
Joel, II. Versammlung der Tuberkulose-Aerzte in Berlin **1904**.
Junius, Zeitschr. f. Augenheilk., **1907**.
Jürgens, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 52.
— Experimentelle und klinische Untersuchungen über Tuberkulin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap., **1905**, Heft 3, S. 569.
— Tuberkulinbehandlung und Tuberkuloseimmunität. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 34.
Juncker, Brauers Beiträge, Bd. 6, Heft 4.
Kaatzer, P., Zur Behandlung mit dem Kochschen Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
— Ueber das Kochsche Heilverfahren. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Sep.-Ausgabe (Sitzungsber. d. Ver. d. Aerzte v. Schaumbg.-Lippe, **1891**).
— Ueber 14 Dauerheilungen von Lungenschwindsucht nach Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 76, **1893**.
— Bericht über 5 Jahre Tuberkulinbehandlung bei Lungenschwindsucht. Deutsche Medizinalztg., **1896**, Nr. 43, S. 471.
— Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 39.
v. Kahlden, Histologische Untersuchungen über die Wirkung des Kochschen Heilmittels. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 2, Nr. 4, 7, **1891**.
Kahler, O., Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 49.
— Peptonurie nach Injektionen des Kochschen Mittels. Wien. klin. Wochenschrift, Bd. 4, Nr. 2, **1891**.
Kalindéro, N., & Babès, V., Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 14.
— — Résultats obtenus par les injections de lymphe de Koch dans les différentes formes de lèpre. Revue de méd., T. 11, Nr. 10, **1891**.
Kanda, M., Vergleichende Studien über die Tuberkuline von Menschen- und Rindertuberkelbacillen bei der Diagnose der Rindertuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47, **1904**.
— Zeitschr. f. Hyg., **1909**.
Kaposi, M., Wien. med. Presse, **1890**, S. 1950.
— Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— Zur Behandlung des Lupus vulgaris mittelst Kochscher Lymphe. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 4, Nr. 4, S. 12, **1891**.
— Ueber die Behandlung von Lupus, Lepra und anderen Hautkrankheiten mit Tuberkulin. Wien **1891**.
Kapralik, Erich, & v. Schrötter, Erfahrungen über die Wirkung der Einführung von Tuberkulin im Wege des Respirationsapparates. Wien. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 22.
Karo, Tuberkulosis, **1911**.
Kartulis, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 15.
— Heilerfolge mit dem alten Tuberkulin. Festschrift f. Rob. Koch, Jena **1903**.

Kasan, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 10.
Kaspareck, Th., Experimentelle Beiträge zur Tuberkulinwirkung und Tuberkuloseinfektion. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 10, 26, **1897**.
Kast, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
Kehl, W., Ueber die kombinierte Anwendung von Alttuberkulin und Neutuberkulin (Bacillenemulsion). Med. Klin., Nr. 36, S. 1402.
Kernig, Petersb. med. Wochenschr., **1898**, S. 53.
Kinghorn, H. M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 767.
— Action of pepsin digestion on tuberculin. Journ. of med. research., Vol. 12, Nr. 2, p. 213, **1904**.
— Researches in the action of tuberculin. Journ. of med. research., **1900**, Nr. 2.
Kitasato, Ueber die Tuberkulinbehandlung tuberkulöser Meerschweinchen. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 12, 3, **1892**.
Klebs, A. C., The diagnostic and therapeutic value of tuberculin and its derivates. Boston med. and surg. journ., **1898**, Nr. 5, 6. Febr.
Klebs, E., Die Zusammensetzung des Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschrift, **1891**, Nr. 45.
— Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf Tuberkulose der Tiere, nebst Vorschlägen zur Herstellung eines unschädlichen Tuberkulins. Wien. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 15.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, **1896**.
Klein, A., Ursachen der Tuberkulinwirkung. Beiträge z. klin. Med. u. Chir., Wien, **1893**, Nr. 2.
Klemperer, G., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 165, **1892**.
— Ebenda, Ed. 41, Heft 3/4.
Klingmüller, Zur Wirkung abgetöteter Tuberkelbacillen und der Toxine von Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 34.
— Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 69, Heft 1, 2.
Kluge, R., Chemotaktische Wirkungen des Tuberkulins auf Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 20, **1891**.
Klimmer & Kiessig, Ueber den Einfluß der Vortuberkulinisierung auf den Ablauf einer nachfolgenden Tuberkulinprobe beim Rind. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 13, 313—332.
Knopf, Pulmon. Tuberculose. Philadelphia, P. Blackiston's Sons & Co., **1899**.
— Les Sanatoria, 2me Edition, Paris **1900**.
— Die Früherkennung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, **1900**, Nr. 3.
Koch, Rob., Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 48a, Extraausgabe.
— Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsche. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3; Wien. med. Blätter, **1891**, Nr. 43.
— Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 43.
— Neue Tuberkulinpräparate. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 14.
— Die Aetiologie der Tuberkulose, **1884**.
— Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 43; Therap. Monatsh., Bd. 11, 581, **1891**; Wien. med. Blätter, **1891**, Nr. 44; Wien. med. Presse, **1891**, Nr. 43; Lancet, 18. Okt. **1891**, Vol. 2.
— Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 48.
Köhler, Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren der Tuberkulose bei chirurg. Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 48 und 51.
— Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 47.
— Allgemeine Uebersicht über die Anwendung der Kochschen Methode in der chirurg. Klinik der Charité. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 24; Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 25.
Köhler, F., Zur Tuberkulinfrage. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, Nr. 3, **1904**; Bd. 13 und 16.
— Tuberkulin und Organismus. Jena **1905**.
— Ueber die Grundlagen zur Wertung des therapeutischen Effekts des Tuberkulins. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therap., Bd. 9, **1905**.
Köhler, F., & Behr, M., Ueber suggestives „Injektionsfieber" bei Phthisikern. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, Heft 3, 4, **1905**.

Köhler & Westphal, Ueber die Versuche mit dem von Herrn Geheimrat Koch gegen die Tuberkulose empfohlenen Mittel. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 48a, Extraausgebe.
Kohn, S., Kutan- und Konjunktivalprobe. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
König, F., Bericht über die im Winterhalbjahr 1890/91 zur Beobachtung gelangten Organe von mit Tuberkulin behandelten Individuen. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 25 u. 27, Sep.-Abdr.
— Klin. Jahrb., **1891**, Erg.-Bd.
König & Hildebrand, Klin. Jahrb., **1891**, Erg.-Band.
Köppen, Ueber die probatorische Tuberkulininjektion. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 2, H. 3, **1904**.
— Die tuberkulöse Konstitution. 77. Versamml. der Naturf. u. Aerzte, Kassel **1903**.
Körte, Mitteilung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber die Anwendung des Kochschen Verfahrens bei Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
— Berl. klin. Wochenschr., **1893**, Nr. 79.
Köster, K., Bericht aus dem patholog. Institut in Bonn über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb., **1891**, Ergänzungsband.
Kossel, H., Zur Frage des Nachweises von Tuberkelbacillen im Blut nach Tuberkulininjektionen. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 12.
— Nochmals über den angeblichen Befund von Tuberkelbacillen im Blut nach Kochschen Injektionen. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 19.
Kossel, Weber & Heuss, Arbeiten aus dem Kais. Ges.-Amte, H. 1—3.
Kostewitsch, J., De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et son traitement par la tuberculine. Arch. de méd. expérim., T. 5, 1. Jan. **1893**.
Kosturin, S. D., & Krainsky, St. N. B., Ueber die vergleichende Wirkung der Fäulnisprodukte und der Toxine von Tuberkelbacillen und ihren Einfluß auf den Verlauf der experimentell hervorgerufenen Tuberkulose bei Tieren. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 21 u. 22.
Kraske, P., Ueber die Heilwirkung der Tuberkulins. Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 7, H. 3, **1891**.
Kraus, R., Lusenberger & Russ, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 45.
— — — Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.
Kraus & Volk, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2.
Kraus, Löwenstein & Volk, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 10.
Krause, Die Tuberkulintherapie in der ambulanten Behandlung und bei Fiebernden. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 52.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 11, **1907**.
Krause, H., Ein Fall von Lupus der Nase und Schleimhäute nach 5-wöchentl. Behandlung mit Kochschem Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 11.
— Sechsjährige Erfahrungen bei der Behandlung der Tuberkulose nach R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 32, 42, **1899**.
Krause, P., Erfahrungen aus der Praxis über das Kochsche Tuberkulin. Dtsche. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 108, 129.
— Ueber den diagnostischen und therapeutischen Wert des Tuberkulins. Allgem. med. Centralzeitung, **1895**, Nr. 43.
— Deutsche med. Wochenschr., **1899**, S. 340.
Krause, P. F., Die Kochsche Behandlung der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., Nr. 21.
— Auf welche Ursache ist der Mißerfolg der Tuberkulintherapie des Jahres 1891 zurückzuführen? Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 33, H. 1, **1901**.
Krautstrunk, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47.
Kraft, Koch, Pigger, Röpke, Meisner, Diskussion der Vereinigung süddeutscher Tuberkuloseärzte.
Krannhals, H., Ueber Beeinflussung der lokalen Tuberkulinreaktionen durch akut fieberhafte Prozesse. Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 57, Nr. 16, S. 836.
Kremser, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, **1904**.
Krehl & Mathes, Arch. f. klin. Med., Bd. 54 u. 55.
Kritz, Med. Klinik, **1909**, Nr. 4.

Kromeyer, E., Histologisches über die Wirkung des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 49.
— Histologische Mitteilungen über die Wirkungsweise des Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 8.
Krompecher, Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculeux. Ann. de l'inst. Pasteur, **1900**, p. 723.
Krüger, Neutuberkulin bei der Behandlung von Lungenschwindsucht. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
v. Krynski, Przyczynek do zachowania sie laseczników gruzliczych w lupus pod wplywem pylnu Koch'a. Przegl. Lekarska, **1891**, p. 129.
— Ein Beitrag zum Verhalten der Tuberkelbacillen bei Lupus unter Einwirkung des Kochschen Heilmittels. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 22.
Krzysztalowich, Fr., Kochs neues Tuberkulin (TR) bei Lupus vulgaris. Wien. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 2, 3.
Kühne, W., Erfahrungen über Albumosen und Peptone. V. Weitere Untersuchungen über die Proteine des Tuberkulins. Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, 221, **1893**.
Kümmell, Beobachtungen mit dem Kochschen Heilmittel. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 20.
Kurrer, A., Tod nach Tuberkulineinspritzung. Med. Korrespondenzbl. des Württemb. ärztl. Landesvereins, Bd. 74, Nr. 18, S. 366, **1904**.
Kurz. E., Die Kochsche Behandlung der Tuberkulose in der chirurgischen Poliklinik zu Florenz. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
Lahrtz, H., Ueber Tuberkulininjektionen mit besonderer Berücksichtigung der in der Greifswalder med. Univ.-Klinik angestellten Versuche. Inaug.-Diss. Greifswald, **1898**.
Landgraf, Tuberkulöse Geschwülste der Uvea mit Kochscher Flüssigkeit behandelt. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 11.
Landmann, Hyg. Rundschau, **1898**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 870.
— Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 8.
— Ueber eine neue Methode der Tuberkulose-Toxinbehandlung. Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 8 und **1898**, Nr. 10.
— Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, **1908**. Polemik gegen Beranek und Sahli.
Latham & Inman, The Lancet, **1907** (Graduatad Labour). Ebenda, **1908**, (interne Verabreichung).
Lassar, Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
— Ueber vorläufige Resultate mit dem Kochschen Neutuberkulin. Dermatol. Zeitschr., Bd. 4, H. 4, **1897**.
Lazarus, Mitteilung in der Diskussion über den Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, S. 175.
Laub, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 1.
Leber & Steinhardt, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 25.
Lenhartz, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
— Die Krankheiten der Lungen. Tuberkulose, spezifische Behandlung. In Ebstein-Schwalbes Handb. d. prakt. Med., **1905**.
Lenzmann, Beiheft zur Med. Klinik, **1909**, H. 2.
Leser, E., Ueber die Erfolge der Tuberkulinbehandlung bei chirurgischer Tuberkulose der Rinder. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 47, 48.
Levy, William, Bericht über die ersten nach der Methode des Herrn Geheimrat Dr. Koch behandelten Fälle von chirurg. Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 48a, Extraausgabe.
Lewin, G. Zur Behandlung der Tuberkulose mit dem Kochschen Verfahren. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Wien. med. Presse, **1890**, S. 1951.
v. Leyden, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 12, 13.
— Klin. Jahrb. **1891**, Erg.-Band.
Lichtheim, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 7.
Liebe, G., Kurze Bemerkung über Tuberkulin. Arch. f. physik.-diätet. Therapie, **1905**, H. 5, S. 132.

Liebmann, V., Il bacillo della tuberculosi nel sangue degli ammalati, trattati colla linfa di Koch. Lo Sperimentale, Vol. 45, Nr. 2, p. 30, **1891**.
— Tuberkelbacillen im Blute von Kranken, die mit dem Kochschen Mittel behandelt wurden. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Studien über das Kochsche Tuberkulin. Virchows Arch., Bd. 144, Suppl., S. 123, **1896**.
Lindemann, L., Erfahrungen über das Kochsche Tuberkulin. Annalen des städt. Krankenhauses zu München, **1894**, S. 219.
Lindner, H., Ueber die auf der chirurgischen Abteilung des Augusta Hospitals in Berlin mit der Kochschen Methode gemachten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
v. Lingelsheim, Ueber die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 37, S. 583.
Litten, Berl. klin.Wochenschr., **1891**, Nr. 50.
Löffler, Ueber die Veränderung der Pathogenität und Virulenz pathogener Organismen durch künstliche Fortzüchtung in bestimmten Tierspecies und über die Verwendung solcher Organismen zu Schutzimpfungszwecken. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 1 u. 31.
Loesch, A., Contribution au diagnostic de la tuberculose par la tuberculine. Arch. des sc. de St.-Pétersbourg, T. 4, Nr. 5, **1896**.
Löwenstein, E., Ueber Resorption und Immunitätserscheinungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1905**, S. 341.
— Ueber Septikämie bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, Bd. 7, Heft 6, **1905**.
— Die innerliche Darreichung des Alttuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 9, H. 4, **1906**.
— Ueberempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 5.
— Eiterzellen und Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55.
— Antikörper, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15, **1910**.
— Auflösung der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1910**.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, **1906**. (Streng spezifische Behandlung).
— Intracellulare Lagerung. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 43.
— Resultate der Tuberkulinbehandlung. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 36.
— Handb. d. Methodik und Technik der Immunitätsf., Jena, Gustav Fischer, **1910**.
Löwenstein & Kaufmann, Die diagnostische Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 9.
Löwenstein & Rappaport, Ueber den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, Nr. 6, **1904**. Deutsche med. Wochenschrift, **1904**, Nr. 48.
Löwenstein & Pick, E. P., Studien über Antigenbildung in eiweißfreien Medien. Biochem. Zeitchr., Bd. 31, H. 1 u. 2, **1911**.
Lossen, Brauers Beiträge, Bd. 17 (Conjunctivale und kutane Tuberkulinanwendung).
Lubowski, Klinischer Beitrag zur Augentuberkulose. Med. Klinik, **1911**, Nr. 30.
Lüdke, Beobachtungen über 100 mit Alttuberkulin behandelte Fälle. Zeitschrift f. Tuberkulose, Bd. 14.
— Tuberkulinreaktion und Tuberkulinimmunität. Beitrag zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 6, H. 2; Bd. 7, H. 1.
Maffucci, A., & di Vestea, A., Experimentelle Untersuchungen über die Serumtherapie bei Tuberkelinfektion. Centralbl. f. Bakt., **1896**, Nr. 6, und 7.
— Weitere experimentelle Untersuchungen über die Serotherapie der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., **1899**, Nr. 23.
Magelson, M., A case of lupus of 11 years standing cured by the tuberculin treatment. Philadelphia med. News, Vol. 59, 12. Sept. **1891**.
Maini, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 52 (Kutan- und Conjunctivalprobe).
Maksutow, A. M., Vorläufige Mitteilung über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose (russisch). Wratsch **1896**, Nr. 51.
— Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose mittels Tuberkeltoxins. Centralbl. f. Bakt., **1897**, Nr. 8, 9.
Mantoux, Presse méd., **1910**, Nr. 976.

Maragliano, E., Rif. med., Vol. 6, Nr. 51, 1890.
— La linfa Koch. Rif. med., Vol. 7, Nr. 1, p. 296, 1891.
— Heilung der Lungentuberkulose mittels des Tuberkuloseheilserums. Berl. klin. Wochenschr., 1895, S. 689.
— Gli accidenti cutanei che si possono avere nelle sieroterapia della tuberculosi. Rif. med., Vol. 11, 288, 1895.
— La cura della tuberculosi col siero antitubercolare. Gazz. degli Osped., T. 18, 79, 1897.
— Sur l'empoissonnement par la tuberculine. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1897, p. 309 et 561.
— L'antitossina tubercolare. Clin. med. Ital., 1900, Nr. 10—12.
Marcus, Untersuchungen über die Kutanreaktion mit Bovotuberkulose. Inaug.-Diss. Bern 1909.
Marfan, A., De l'immunité conférée par la guérison d'une tuberculose locale pour phthisie pulmonaire. Arch. gén., Avril 1886, p. 423, Mai, p. 575.
Marchand, F., Bericht aus dem patholog. Institut zu Marburg über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb., Ergänzungsband, Berlin 1891.
Marmorek, Alexander, Antituberculous serum and vaccine. Lancet, 1903, Nr. 24, p. 1642.
— Effets de la tuberculine injectée immédiatement après l'injection tuberculeuse. Compt. rend. soc. Biol., 1903, Nr. 37, p. 1650.
— Sérum et vaccine antituberculeux. Arch. gén. de méd., 1891.
— Berl. klin. Wochenschr., 1902, 1903, 1907.
Martin, C. J., & Robins, G. D., On the diagnostic value of tuberculin. Brit. med. journ., Febr. 5, 1898.
Martin, G., Praktische Erfahrungen mit der intrakutanen Tuberkulinreaktion bei Schweinen und bei Rindern. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose und spez. Tuberk.-Forschung, Bd. 16, Heft 1.
Martins, Ueber das Auftreten von Polyurie nach Injektionen von Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 13.
Matthes, M., Ueber die Wirkung einiger subkutan einverleibten Albumosen auf den tierischen, insonderheit auf den tuberkulös infizierten Organismus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Sep.-Abdr.
— Ueber das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaktion nach Injektionen von Tuberkulin beim tuberkulösen Organismus. Centralbl. für innere Med., Bd. 16, 1895.
Matthes & Krehl, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 54.
Matschke, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 28.
Meissen, Handbuch der Therapie der Lungenschwindsucht von Schröder & Blumenfeld.
— Die Tuberkulinprobe. Die Heilkunde, Bd. 7, Nr. 11, 1903.
— Zur Heilstättenbehandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 33.
Mendel, F., Die intravenöse Tuberkulinanwendung. Deutsche med. Wochenschr., 36. Jahrg., Nr. 26, S. 1220.
— Intrakutane Tuberkulinanwendung. Med. Klinik, 1908, Nr. 12.
Menzer, Zur Frage nach dem Wesen der Tuberkulinreaktion. Beiträge zur klin. Medizin. Festschr. f. Senator zum 70. Geburtstag, Berlin 1904, S. 221.
— Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 12.
Metschnikoff & Rudenko, Recherches sur l'accoutumance aux produits microbiens. Ann. Pasteur, 1891, p. 567.
Meyer, Kongreß für innere Medizin 1910. Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 20.
Michaelis & Eisner, Nachweis und Bedeutung des Antituberkulins im Blutserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, Heft 4, 1910.
Mikulicz, Die bisherigen Erfolge des Kochschen Heilverfahrens gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 10.
— Klin. Jahrbuch, Ergänzungsbd., Berlin 1891.
— Ueber die in der Chirurg. Kgl. Klinik zu Breslau mit dem Kochschen Heilmittel gewonnenen Erfahrungen. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 19.
Mirauer, Brauers Beiträge, Bd. 18, Heft 1.
Mettetal, Fr., Thèse de Paris, 1900.
— Valeur de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose de la première enfance, Paris 1900.

Mitulescu, Der Einfluß des neuen Tuberkulins auf den Zellstoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 697.
— Die Ergebnisse der spezifischen Therapie in der chronischen Lungenschwindsucht. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 9, H. 3.
— Die systematische Behandlung der Tuberkulose Spitalul **1905**, Nr. 10.
— Die sicheren diagnostischen Zeichen für die beginnende Lungentuberkulose. Spitalul **1904**, Nr. 8 u. 9.
Möller, A., Handb. der Therapie der Lungenschwindsucht von Schröder & Blumenfeld.
— 2. Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose, **1902**.
— 3. Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose, **1903**, Nr. 4.
— Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 50.
— Ueber aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, 206, **1904**.
— 4. Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 7, **1905**.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, **1905**.
Moeller & Kayserling, Ueber diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Nr. 4, **1902**.
Moeller, A., Löwenstein, E., & Ostrowsky, Une nouvelle méthode de diagnostic de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine de Koch. Paris **1905**.
Möllers, A., Ueber albumosenfreies Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 8.
Monti, Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr., **1908**.
— Wien. med. Wochenschr., **1912**. (Intrakutanreaktion.)
Morgenroth, Münch. med. Wochenschr., **1908**.
Morard, G., Traitement de la tuberculose expérimentale par les injections souscutanées de sérum artificiel à petites doses. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**, p. 335.
Morelle, De l'ancienne tuberculine de Koch comme moyen de diagnostic. Presse méd., **1903**, Nr. 51, 52, p. 800.
Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., **1906**.
Moro, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Kinderheilkunde. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, **1910**, H. 6.
Morris, Malcolm, & Whitefield, Arthur, 6 cases of lupus vulgaris treated by Koch's new tuberculin. Brit. med. Journ., July 24., **1897**.
Much, Ueber die Auflösbarkeit von Tuberkelbacillen durch Neurin und Cholin. Münch. med. Wochenschr., Nr. 20.
— Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.
— Brauers Beiträge, Bde. 4, 11, 17.
— Würzburger Abhandlungen, **1909**.
Münch, Ueber die therapeutische Bedeutung der v. Pirquetschen Impfung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose und der spezifischen Tuberkel-Forschung, Bd. 17, H. 2.
Münzer, Bemerkungen zur Tuberkulinbehandlung. Prager med. Wochenschr., **1903**, S. 145.
Muhlack, Lupus mit Tuberkulin behandelt. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 25.
Naegeli, Virchows Arch., Bd. 160, 426 (Sektionsergebnisse).
Nagel, Tausend Heilstättenfälle (aus der Lungenheilstätte Kottbus). Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 5, H. 4.
Napp, H., & Grouven, C., Ueber die Resultate der Tuberkulinbehandlung an der Bonner Hautklinik. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **1898**, Nr. 3.
Naumann, Ueber Tuberkulin als diagnostisches Mittel. Reichs-Med.-Anzeiger, **1892**, Nr. 9.
— Berl. klin. Wochenschr., Bd. 50, S. 41.
Naunyn, B., Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, **1891**.
— Bericht über die mit dem Kochschen Heilverfahren auf der medizinischen Klinik zu Straßburg erzielten Erfolge. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 9, Sep.-Abdruck.
Nauwerck, C., Pathologisch-anatomische Mitteilungen zu dem Kochschen Heilverfahren gegen Tuberkulose. Sitz.-Ber. d. Vereins f. wissensch. Heilkunde zu Königsberg i. Pr., 2. Febr. **1891**.
— Ueber das Kochsche Heilverfahren gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 13.

NECKER & PASCHIS, Nierentuberkulose und Tuberkulin. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 40.
— Wien. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 16.
NEISSER, A., Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 5.
— Ueber die Behandlung der tuberkulösen Haut- und Schleimhautaffektionen mit Tuberkulin. Verhandl. d. Deutsch. dermatol. Ges., Kongr. 1891.
— Einige Bemerkungen über den therapeutischen und diagnostischen Wert des Alttuberkulins. Ther. d. Gegenw., 1900, Nr. 1, S. 22.
NEISSER, E., Weitere Erfahrungen über Tuberkulinanwendung in Heilstätten. Bericht über die II. Versamml. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
— Zur Frühdiagnose der Tuberkulose bei der versicherungspflichtigen Bevölkerung. Klin. Jahrb., 1902.
— Die Schlußtabelle in der Arbeit von LÖWENSTEIN & RAPPAPORT. Beitr. z. Klin. der Tuberkulose, Bd. 3, Nr. 4.
NEISSER & KAHNERT, Aus der Beobachtungsstation. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Nr. 2.
NEISSER & POLLAK, Tuberkulosebüchlein des Stettiner Krankenhauses. Klin. Jahrb., 1904.
v. NENCKI, v. MACZEWSKI, v. LOGUCKI, Presse méd., 1897, Nr. 46.
NEUFELD, E., Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 13.
— Centralbl. f. innere Medizin, 1899, S. 545.
— Denkschr. des Deutschen Zentralkomitees für den Pariser Kongreß, 1905.
— Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 21.
NEUMANN, E., Bericht über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose aus dem pathol. Institut zu Königsberg. Klin. Jahrb., Berlin 1891, Erg.-Band.
NEUMANN, J., Ueber die Einwirkung des Tuberkulins auf Lupus, Lepra, Syphilis u. Psorias vulgaris. Wien. Klin., 1891, Nr. 5 u. 6.
— Wien. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 12.
— Ueber die Wirkung des Tuberkulins. Wien. med. Blätter, 1891, Nr. 48.
— Tuberkulinbehandlung mit großen Dosen. Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 5.
NEUMANN, W., Beiträge zur spezifischen Behandlung. Brauers Beiträge, Bd. 17.
NICOLAYSEN, J., Ein Fall von durch Kochsche Lymphe geheilter Tuberculosis genu. Norsk Magazin for Laegevid., Christiania 1893, p. 177.
NIEMANN, F., Ueber Tuberkuloseheilserum. Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 3.
NINNI, G., La linfa Koch nelle affezioni tubercolari chirurgiche. Giorn. della Assoz. Napol. di med. e nat., Vol. 3, Nr. 3 u. 4, 1893.
NITTA, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Ref., 1903, S. 110.
NOBECOURT & MANTOUX, Soc. de Biol., 1907, 1. XI.
NOGUCHI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 1909.
— Internat. Kongreß für Tuberkulose, Washington 1908.
NOCARD, ED., Bull. de l'acad. de méd., 1891, Nr. 40.
— Ann. d'hyg. publ., 1891, Nr. 5.
— Ann. d'hyg. publ., 1892, Nr. 5.
— Gaz. de Paris, 1895, Nr. 49.
— Nouvelle tuberculine de Koch. Gaz. des hôp., 1897, Nr. 62.
NOVOTNY, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 3, 679.
NOTHMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 9.
NOVAK & RANZL, Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 18.
— Zeitschr. f. Geburtshilfe, Bd. 67.
NOURNEY, Praktische Beiträge zur Tuberkulinanwendung. Deutsche med. Ztg., 1905, Nr. 19.
OHM, Kutanreaktion mit Eisentuberkulin. Med. Klin., 1909, Nr. 14.
ORTH, J., Bericht aus dem pathol. Institut zu Göttingen über die Wirksamkeit des Kochschen Mittels. Klin. Jahrb., Berlin 1891, Erg.-Band.
OSTROVSKY, E., Du traitement de la phtisie pulmonaire par le sérum antistreptococcique de Menzer. Paris, Steinheil, 1903.
OTTO, R., Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klin. Jahrb., Bd. 13, H. 1, 1904.
PANE, N., Modificazione osservata nei bacilli de tubercolo durante la cura con la linfa del Koch. Rif. med., Vol. 3, Nr. 25, 1891.
PARDOE, JOHN G., Blasentuberkulose mit TR behandelt. Lancet 1905, 16. Dez.

Parker, W. T., Serumtherapy in tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 32, 73.
Pauly, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1904.
Péan, Bull. med., 1890, Nr. 95; Refer., Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 51.
— Traitement des tuberculoses chirurgicales par la méthode de Koch. Gaz. des Hôp., p. 138; Gaz. de Paris, 1890, Nr. 49.
Peiper, E., Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf gesunde oder nicht-tuberkulöse Individuen. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 4.
Pel, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 58.
Pels-Leusden, Fr., Histologische Untersuchungen tuberkulöser Knochen- und Gelenkaffektionen sowie zweier Fälle von Lupus und Lupus erythematodes nach Tuberkulinbehandlung mit Berücksichtigung der Veränderungen durch Jodoforminjektionen. Aus dem pathol. Institut zu Marburg, Marburg 1891.
Penrose. Journ. of tuberculosis, 1902.
Penzold, 19 Jahre kontrollierte Tuberkulinresultate. Kongreß für innere Med., Wiesbaden 1910.
Peters, Zur TR-Behandlung. Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 45.
Petersen, O. W., Ueber die Wirkung des Tuberkulins Kochs auf gesunde Tiere. Wratsch 21, Petersburg. med. Wochenschr., Russ. med. Lit. 6, 1891.
— Klin. Jahrb., Berlin 1891, Erg.-Band.
Petit, Léon, Le diagnostic de la tuberculose par l'ophthalmoréaction. Paris 1910.
Petruschky, J., Deutsche med. Wochenschr., Bd. 28, Nr. 16, 1891.
— Ueber die fragliche Einwirkung des Tuberkulins auf Streptokokkeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1895, S. 450.
— Ueber die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Deutsche med. Wochenschrift, 1897, Nr. 39 und 40.
— Bemerkungen zu den Versuchen des Herrn Stabsarzt Dr. Huber mit Neutuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., 1898, S. 259.
— Zur Kochschen Tuberkulinbehandlung. Tuberkulosekongreß Berlin 1899.
— Internat. Aerztekongreß zu Moskau: Ueber die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Leipzig 1900.
— Ueber Heilstätten und Tuberkulosebehandlung. Leipzig 1901.
— Festschrift für Robert Koch. Jena 1903.
— Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr., 1899, Nr. 51, 52, S. 1120 u. 1141.
— Zur Kochschen Tuberkulinbehandlung. Gesundheit, Nr. 11, S. 201.
— Die Heilung der Tuberkulose; ihre Feststellung und Nachprüfung. Leipzig 1904.
— Der gegenwärtige Stand der Tuberkulosebehandlung. Leipzig 1904.
— Kochs Tuberkulin und seine Anwendung beim Menschen. Berl. klin. Wochenschrift, 1904, Heft 188.
— Kriterien und Kontrolle der Heilung der Lungentuberkulose. Jena, Gustav Fischer, 1905.
— Beobachtungen über Ehen und Nachkommenschaft Tuberkulöser, die mit Tuberkulin behandelt wurden. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, 1904.
Pfaundler. Hauttuberkulide. Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 26.
Pfeifer, Theod., & Persch, Wien. klin. Wochenschr., 1909.
Pfeifer & Trunk, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 13, 1909.
Pfuhl, E., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, Nr. 2, 1891.
— Beitrag zur Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Tuberculinum Kochii. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1892, S. 241.
Pfuhl, E., & Lepocker, Wien. klin. Wochenschr., 1910.
Philippi, H., Die Lungentuberkulose im Hochgebirge. Stuttgart, Enke, 1906.
Pick, F. J., Vorläufige Mitteilungen über die Versuche mit dem Kochschen Mittel an der K. K. dermatol. Klinik zu Prag. Prager med. Wochenschr., 1890, Nr. 52.
— Wien. med. Wochenschr., 1891, Nr. 5.
Pickert & Löwenstein, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 52.
Pickert, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 23 (Tuberkulinresistenz).
— Ueber den Wert der Tuberkulindiagnosstik für die Lungenheilstätten. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 43.
— II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
— Zur Tuberkulindiagnose in den Heilstätten. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, 1902.

Pilcz, Tuberkulin bei progressiver Paralyse. Wien. med. Wochenschr., **1911.**
— Zeitschr. f. d. ges. Neurolgoie, Bd. 4, Heft 4, **1911.**
v. Pirquet, C., & Schick, B., Ueberempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.
v. Pirquet, Vaccination und vaccinale Allergie. Wien, Deuticke, **1907.**
— Verhalten der Haut gegenüber bakteriellen Toxinen. Wien. klin. Wochenschr., **1908.**
— Erfahrungen über die kutane Tuberkulinreaktion an 200 obduzierten Kindern. 6. Internat. Tuberkulosekongr. **1908**, Washington.
— Ueber lokale Tuberkulinreaktionen. Handb. d. Technik d. Immunitätsf., Jena, Gustav Fischer, **1910.**
Poissenot, L., Valeur diagnostique de la tuberculine R.; quelques remarques sur la réaction thermique. Thèse de Paris, **1905.**
Poncet, A., La lymphe de Koch dans les polyadénites tuberculeuses. Lyon. méd., Janvier **1891**, p. 75.
— De la lymphe de Koch comme réactif des tuberculoses chirurgicales. Lyon méd., Février **1891**, p. 151.
Popoff, P. M., Das Kochsche Heilmittel nach Versuchen an Tieren. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 35.
Pöppelmann, Die Behandlung der Lungenschwindsucht mit Bacillenemulsion Koch. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 36.
— Behandlung der Tuberkulose mittels Hautimpfung mit Tuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 42, S. 1930.
Porges, Alexand., Das Tuberkulin R bei tuberkulösen Hautaffektionen. Wien. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 13.
Port, Conrad, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 30, 40.
— Ueber die Wirkung des Tuberculinum Kochii bei Lupus nach den Beobachtungen an der Münchener chirurgischen Klinik. Münch. med. Abhandl., 3. R. 2, München **1892.**
Pospelow, A. J., Einige Daten aus den Beobachtungen über Lupusbehandlung mittelst Tuberculinum Kochii. Westn. obtschtsch. gig. ssud. i. pract. med., Oct. **1891**; Peterb. med. Wochenschr., Russ. med. Lit. 2, **1892.**
Pottenger, Cultur products in the treatment oft tuberculosis. Therap. Gaz., Vol. 26, **1902.**
— Specific medication in pulmonary tuberculosis. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, **1904.**
— A critical study of tuberculin. Therap. Gaz. Detroit **1903.**
Preisich, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Bd. 31, 712.
Preisich & Hein, Ueber das Wesen der Tuberkulinreaktion. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., **1902**, S. 713.
— — Wien. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 4.
Prochownik, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 20.
Proskauer & Beck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18.
Prudden & Hodenpyl, New York med. Journ., **1891.**
Purjesz, S., Ueber die Gefährlichkeit des Tuberkulins, mit Bemerkungen über die Aetiologie d. Tuberkulose. Ungar. Arch. f. Med., Bd. 1, Nr. 3, 4, **1892.**
Quincke, Klin. Jahrb., Berlin **1891**, Erg.-Band.
Radiguer, P., Rôle des toxins tuberculeuses locales dans le processus tuberculeux; la tuberculose maladie d'intoxication surtout locale (étude de pathologie générale). Thèse de Paris, **1905.**
Radzewstz, Ueber kutane Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 2.
Ramond, F., & Ravaut, P., Sur une nouvelle tuberculine. Compt. rend. soc. Biol., **1898**, p. 587.
v. Ranke, H., Ueber Tuberkulinwirkung im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 42, 43.
Raw, British med. journ., **1908**, Nr. 10.
Raw & Abram John Hill, The treatment of tuberculosis by tuberculin. Lancet, July 23, **1898.**
— — Treatment of chirurgical tuberculosis. Lancet, **1910**, Nr. 4517.
Reinhold, H., Klinische Erfahrungen über die Behandlung mit dem neuen Tuberkulin TR. Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 22.
Rembold, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 192.
Rennert, Tonsillartuberkulose, ein weiterer Beitrag zur Behandlung mit Neutuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 3.
v. Renvers, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 18.
— Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 12.

Reuchlin, H., Ueber Erfahrungen mit dem Kochschen Tuberkulin. Klin. Monatsblätter f. Augenheilk., **1906**, S. 352.
Reuschl, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 7 (Stichreaktion).
Ribbert, H., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 52.
— Die Wirkung des Tuberkulins und die nach Anwendung desselben bisher erhaltenen pathologisch-anatomischen Befunde. Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 16.
Richter, Zeitschr. f. Hyg. d. Haustiere, Bd. 5, Februar **1909**.
Riegner, O., Bericht über meine Erfahrungen mit dem Kochschen Mittel bei chirurgischer Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 9.
Riehl, G., Ueber histologische Veränderungen an tuberkulöser Haut nach Anwendung der Kochschen Injektionen. Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 51.
v. Rindfleisch, Die histologischen Heilungsprozesse tuberkulöser Schleimhautgeschwüre unter Kochscher Behandlung. Sitzungsber. der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg, Bd. 2, 20, **1891**.
— Deutsche med. Wochenschr., Bd. 17, **1891**.
Römer, Fr., Berl. klin. Wochenschr.
— Tuberkulinreaktion durch Bakterienextrakte. Wien. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 45.
Römer, P., Beiträge zur experim. Therapie, **1903**, Nr. 6.
— Ueber Tuberkelbacillenstämme verschiedener Herkunft. Habilitationsschr., Marburg, **1903**.
— Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 11, 12, 13, 17, 18, 22.
Römer & Joseph, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
Roepke, Das Tuberkulin in der Behandlung der Kehlkopftuberkulose. Beiträge zur Klinik der Lungentuberkulose, Bd. 4, H. 1, **1905**.
— Tuberculosis, **1902**, p. 104.
— 2. Versamml. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, **1904**.
Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 16.
v. Romberg, Kongr. für innere Med., **1910**.
Rosenbach, O., Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 49.
— Vers. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur zu Breslau, **1891**.
— Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien und Leipzig, **1891**. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 8.
Rosenbach, Göttingen, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 33 u. 34.
— Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 13/14.
Rosenberger, Beobachtungen bei Behandlung von Phthisikern mit Tuberkulin. Centralbl. f. innere Med., **1903**, Nr. 13 u. 19.
— Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 872.
Rosenthal, O., Weitere Mitteilungen über die Behandlung des Lupus nach Koch. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 6.
Rotschild, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 12, **1908**; Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 2.
Roth-Schulz Ueber den diagnostischen Wert des alten Kochschen Tuberkulins. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 6, H. 2, **1906**.
v. Ruck, Carl, Contribution to the treatment of pulmonary tuberculosis with Prof. Koch's Tuberkulin. Therap. Gaz., **1893**, Nr. 6.
— The results in 90 cases of pulmonary tberuculosis treated the Wingat Sanitarium at Ascherville N. C. with a comparison of results obtained with or without the use of tuberculin. Med. News, **1893**, Nr. 12.
— The clinical value of the culture products of the bacillus of tuberculosis. Therap. Gaz., Juni **1897**, p. 388; **1899**, **1902**.
— Münch. med. Wochenschr., **1899**, S. 533.
— Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 8, **1906**.
Rumpf, Vorläufiger Bericht über 60 nach der Methode von R. Koch behandelte Krankheitsfälle. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
— 2. Vers. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, **1904**.
— Ueber Anstaltsbehandlung Lungenkranker aus der versicherten Bevölkerung. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Nr. 1.
Ruppel, Ueber Tuberkulin und andere spezifische Präparate. Berlin, Bornträger, **1909**.
Ruppel & Rickmann, Ueber Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, **1910**.

RUETIMEYER, L., Ein Fall von akuter Meningitis tuberculosa nach Kochscher Behandlung einer Phthisis pulmonum. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 5.
RYDYGIER, L., Mitteilungen über das Kochsche Heilverfahren bei Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
SAATHOFF, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 40; **1910**, Nr. 33.
SACERDOTTI, CESARE, Sulla pretesa comparsa dei bacilli tubercolari nel sangue dei curati con la linfa di Koch. Rif. med., **1891**, Nr. 45.
SAHLI, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte (Beranekschcs Tuberkulin), **1906**, Nr. 13.
— Tuberkulinbehandlung. Bern **1907**. — Tuberkulinbehandlung und Tuberkulinimmunität. Bern **1910**, 2. Aufl.
SALTER, ALFRED, The elimination of bacterial toxins by means of the skin, with especial reference the presence of tuberculin in the sweat of phthisical patients. Lancet, 15. Jan. **1898**.
SAMUEL, Ueber die Prinzipien der Kochschen und der Liebreichschen Tuberkulosebehandlung. Sitzungsber. d. Ver. f. wissensch. Heilk., Sitzung vom 16. III. **1891**; Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
SATTLER, H., Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die experimentelle Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1, 2.
— Ueber die Behandlung der verschiedenen Formen der Conjunctivaltuberkulose mit Tuberkulin, nebst experimentellen Untersuchungen über die Wirkung derselben. Sitzungsber. d. Heidelb. Ophthalmol.-Vers., **1891**, S. 33.
SAWYER, The use of specific products of tubercle bacilli in the treatment of tuberculosis. Zeitschr. f. Tuberkul. u. Heilstättenwesen, Bd. 7, Nr. 3, **1905**.
SCHAFFRANEK, Ein Fall von Lupusheilung durch Tuberkulininjektionen und gleichzeitige innerliche Verabreichung von Hydrarg. bichlor. corrosivum. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 43.
SCHEDE, M., Zur Behandlung des Lupus mit Kochschen Injektionen. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 49.
— Ueber die Erfolge des Kochschen Verfahrens bei der Behandlung der chir. Tuberkulose. Vortrag vom 20. Kongreß der deutschen Gesellsch. f. Chir. vom 20. April **1891**. Sep.-Abdr.
SCHEUBER, A., Ueber die therapeutische Verwendung des Tuberkulins R. Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 42, 215, 378, **1898**.
SCHICK, B., Scheinbares Aufflammen abgelaufener Tuberkulinreaktionen während der Eruption von Masern. Frühzeitige Eruption von Masernefflorescenzen an entzündlich gereizten Hautpartien. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 9, Nr. 3, S. 137—140.
— Verhandl. der Gesellschaft f. Kinderheilk., Kassel **1903**.
— Die diagnostische Reaktion im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 61, **1903**.
SCHIECK, FRANZ, Klinische und experimentelle Studien über die Wirkung des Tuberkulins auf die Iristuberkulose. Arch. für Ophthalmologie, Bd. 50, Sep.-Abdr.; Gräfes Arch., Bd. 50, Nr. 2.
SCHIESS BEY & KARTULIS, Ueber die Resultate von 48 mit Tuberkulin behandelten Tuberkulösen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 229, **1893**.
SCHIMMELBUSCH, C., Mikroskopische Befunde bei Tuberkulose der Haut und der sichtbaren Schleimhäute nach Anwendung des Kochschen Mittels. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 6.
SCHLEISSNER, Ref. Wien. klin. Wochenschr., **1907** (Kutanimpfung).
SCHLOSSMANN, Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk., Karlsruhe **1902**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 7.
SCHLÜTER, ROBERT, Ueber den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 8.
SCHMIDT, ADOLF, Bemerkungen zur Diagnose der Lungenschwindsucht. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 40.
SCHMIDT, H., Beiträge zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 18.
SCHMORL & GEIPEL, Verhandlungen der patholog. Gesellsch., **1904**.
SCHNOELLER, Theoretisches und Praktisches über Immunisierung gegen Tuberkulose nebst Statistik über 211 mit Denysschem Tuberkulin behandelten Lungenkranken. Straßburg i. E., G. F. Schmidt, **1905**.
SCHOELER, Augentuberkulose. Klinisches Jahrbuch, **1909**.
SCHNÜRER, Verhandlungen der Gesellschaft für Mikrobiologie, **1908**.
SCHRADER, Jahresber. der Heilstätte Loslau, **1891**.
— Zeitschr. f. Hyg., u. Infektionskrankh., Bd. 43, **1903**.

Schreiber, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 8.
— Ref. Med. der Gegenwart, **1898**, Nr. 2.
— Tuberkulinversuche bei älteren Kindern und Neugeborenen. Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 51.
— Klin. Jahrb., **1891**, Ergänzungsband.
Schröder, G., Ueber das neue Tuberkulin. Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 29.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, H. 4, **1902**.
— Jahresber. der Heilstätte Schönberg, Stuttgart **1904**.
— Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, H. 5, **1905**.
— Ueber Tuberkulinbehandlung. Brauers Beiträge, Bd. 14, H. 4, **1910**.
Schüler, Jahresber. d. Heilstätte Waldbreitbach, **1903**.
Schulz, Klinische Erfahrungen mit Eisentuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.
Schultze, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1.
— Kurze Mitteilung über das neue Kochsche Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 28.
Schurig, Ueber die diagnostische und therapeutische Anwendung des alten Tuberkulins in der Armee. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u. Aerzte, Kassel **1903**, 2. Teil, 2. Hälfte, S. 446.
— Ueber die diagnostische Anwendung des alten Tuberkulins. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1903**, H. 10, S. 699.
de Schweinitz, E. A., The attenuated bacillus tuberculosis; its use in producing immunity to tuberculosis in guinea-pigs. Med. News, Vol. 65, Nr. 23, Dec. **1894**.
— Tuberculins and their use. Journ. of the Amer. med. assoc., **1900**, Nr. 15.
de Schweinitz, E. A., & Dorset, Marion, Centralbl. f. Bakt., **1896**.
— — Some products of the tuberculosis bacillus and the treatment of experimental tuberculosis with antitoxic serum. Centralbl. f. Bakt., 1897, Nr. 8, 9.
Schwimmer, Ernst, Die Behandlung mit Kochscher Lymphe vom dermatologischen Standpunkt aus beurteilt. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 1.
Simon, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15 (JK.).
Sciallero, Il Policlinico, **1904**, Nr. 66.
Sechi, T., Di un caso di lupus eritematoso guarito con le iniezoni ipodermiche di tubercolina Koch. Rif. med., Vol. 9, 169, **1893**.
Seeligmann, L., Ueber einen Fall von Genital- und Hauttuberculose, behandelt mit Tuberkulinum R. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 30.
Semmola, Die Serumtherapie der Tuberkulose. Wien. med. Presse, **1896**, Nr. 3.
Senator, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, Berlin **1891**.
— Ueber einige ausgewählte Punkte der Diagnose und Therapie der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 15, 16.
Siegert, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 39.
Siegesmund, K., Ueber die Stärke verschiedener Tuberkuline, gemessen nach der deutschen staatlichen Prüfungsmethode. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 357.
Singer, Gustav, Zur Behandlung des Lupus mit Kochschen Injektionen. Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 50.
— Wien. med. Presse, Bd. 31, **1890**.
Slawyk, Die bisherigen Erfahrungen mit Tuberkulinum R. auf der Kinderstation der Charité. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 34.
Smidt, Beiträge zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschrift, **1904**, Nr. 18.
Socin, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1891**, Nr. 1.
Sobernheim, Ueber Tuberkulose-Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 5, H. 4, S. 349—376.
— Handb. der pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann.
— Immunität bei Milzbrand. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2.
Sokolowsky, A., Gruzlicze owrzodzenie wargi leczone pynem Koch'a. Gazeta Lekarska, **1891**, p. 468.
Sonnenburg, E., Das Kochsche Heilverfahren kombiniert mit chirurgischen Eingriffen. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1, 3; Wien. med. Blätter, **1891**, Nr. 2.
— Weitere Mitteilungen über die chirurgische Behandlung der Lungenkavernen. Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 6.
Sorgo, Ueber die Spezifität der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1911**.

Sorgo & Süss, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 1.
Spengler, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1897**, S. 604.
— Ebenda, **1898**, S. 140.
— Tuberkulinbehandlung im Hochgebirge. Davos, Richtersche Buchdr., **1900**.
Spengler, C., Vorläufige Mitteilung über eine kombinierte Tuberkulin-Tuberkulocidinbehandlung. Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 14, Sep.-A.
— Resultate einer kombinierten Tuberkulin-Tuberkulocidinbehandlung. Verhandl. des 11. Kongr. f. innere Med., **1892**, S. 420.
— Ueber die Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Originaltuberkulin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1897**, Nr. 2.
— Ein Beitrag zur Tuberkulinbehandlung mit TR. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 36.
— Ueber Tuberkulinbehandlung. Davos **1897**.
— Zur Diagnose der geschl. Tuberkulose. Davos **1900**.
— Klassenstadieneinteilung der Lungentuberkulose mit Phthise und über Tuberkulinbehandlung. Festschrift für R. Koch, Jena **1903**.
— Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31, 34.
— Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 31; **1905**, Nr. 31, 34; **1907**, Nr. 9, **1908**, Nr. 38; **1909**, Nr. 49.
— Wien. klin. Rundschau, **1906**.
— Centralbl. f. Bakt., **1907**.
— Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 6.
Starck, H., Zur Behandlung mit Tuberkulin R. Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 17.
Staub, Alfred, Beitrag zur Anwendung des Tuberkulins bei Lupus erythematodes und Lupus vulgaris. Arch. f. Dermatol. u. Syph., **1891**, Nr. 5.
Steele, J. Dutton, A review of the literature of Koch's tuberculin R. Proceed. of the pathol. soc. of Philad., Vol. 1, 3, Jan. **1898**.
Stempel, Hermann, Ueber Versuche mit dem neuen Tuberkulin. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 48.
Stern, Max, Zur Frage der Tuberkelbacillen im Blute von Tuberkulininjektionen. Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 23.
Sternberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung toter Tuberkelbacillen. Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat., **1902**, Nr. 19.
Stinzing, Münch. med. Wochenschr., **1891**, S. 167.
Sticker & Löwenstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, Heft 4.
Strauss. Ueber die Wege zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 25.
— La tuberculose et son bacille. Paris **1895**.
Strauss & Gamaleia, Arch. de méd. expérim., **1891**, Nr. 6.
Strauss & Teissier, Sem. méd., **1893**, p. 364.
— — Congr. pour l'étude de la tuberculose, **1893**.
Stroebe, H., Ueber die Wirkung des neuen Tuberkulins TR. auf Gewebe und Tuberkelbacillen. Experimentelle Untersuchungen. Jena **1898**.
v. Szabokj, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 14.
Tavel, E., Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1888**, Nr. 10.
— Ueber das Tuberkulin. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1897**, S. 481.
Taylor, G. G. Stopford, Short notes on the treatment of lupus vulgaris with TR.-tuberculin. Brit. med. journ., July **1898**, Nr. 9.
Thibierge, Le traitement du lupus vulgaire par les injections de lymphe de Koch. Ann. de dermat. et de syph., Sér. 3, T. 1, Nr. 12, **1890**.
Thomas, Kutanreaktion mit Eisentuberkulin. Berl. klin. Wochenschr., **1910**.
Trudeau, E. L., & Baldwin, E. R., The need of an improved technic in the manufacture of Koch's TR.-tuberculin. New York med. news, 28. Aug. 1897.
— — A resume of experimental studies on the preparation and effects of antitoxic serum in tuberculosis. Transact. of the assoc. of Amer. phys., **1898**.
— — Experimental studies on the preparation and effects of antitoxins for tuberculosis. Amer. journ. of the med. sc., Vol. 116, 692, **1898**.
Trudeau, E. L., Baldwin, E. R., & Kinghorn, Studies on the tuberculin reaction. Journ. of med. research., Vol. 12, Nr. 2, **1904**.
Trudeau, The importance of a recognition of the significance of early tuberculosis in its relation to treatment. Transact. of Amer. phys., **1901**.
Trudeau & Pfeiffer, Fortschr. d. Med., **1898**, Nr. 43.

Tschistowitsch, N., Ueber die morphologischen Veränderungen des Blutes bei der Injektion der Kochschen Flüssigkeit. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 34.
Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose, Bd. 2, Heft 3.
— Beiträge zur Kenntnis der Tuberkulose. Wiesbaden, Bergmann.
— zit. nach Freymuth, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 43.
— Tuberkulosekonferenz Stockholm **1909**.
Tusa, S., Sulle alterazioni istologiche riscontrate in un caso di lupus eritematosus durante la cura di Koch. Arch. ital. di clin. med., Vol. 30, 3, **1891**.
Unna, P. G., Ueber die Verwendung des Tuberkulins bei der Lupusbehandlung und einige neue Mittel gegen Lupus. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 12, 8, 15. April **1891**.
— Ueber Antituberkulinisation bei Lupus. Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 25.
Ungermann, Ueber Tuberkuloseopsonine. Vortrag in der Sitzg. d. Freien Vereinig. f. Mikrobiol., Berlin, Mai, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, Beih.
Unverricht, Petersb. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 2.
Vallée, Académie des scienc., **1907**.
Veit, Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 10.
Vesely, Antonin, Des effets des produits du bacille de Koch sur la tuberculose humaine et sur la tuberculose expérimentale. Gaz. hébd., T. 64, 89, **1897**.
— Ueber die Wirkungen verschiedener Produkte des Tuberkelbacillus auf die menschliche und experimentelle Tuberkulose. Bull. intern. méd., Prague **1897**, p. 39—42.
Viquerat, A., Zur Gewinnung von Antituberkulin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, Nr. 18, 19, **1896**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, **1899**.
Virchow, R., Demonstration zum Kochschen Heilverfahren. Berl. klin. Wochenschrift, **1891**, Nr. 4, 5, 6, 9; **1893**, Nr. 5.
— Ueber die Wirkung des Kochschen Mittels auf innere Organe Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
— Demonstration in der Diskussion zu dem Vortrag des Herrn B. Fränkel: Ueber die Anwendung des Kochschen Mittels bei Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Bericht aus dem pathologischen Institut in Berlin über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb., Berlin **1891**, Ergänz.-Bd.
Vissmann, W., Wirkung toter Tuberkelbacillen und des Tuberkulins auf den tierischen Organismus. Virch. Arch., **1892**, Nr. 1; Berl. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 28.
Waelsch, Untersuchungen über die Wirkung des Tuberkulins R. auf lupöses Gewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 44, 359, **1898**.
Wagner von Jauregg, Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 1.
Wassermann, Kongreß für Mikrobiologen, **1910**.
Wassermann-Bruck, Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
— Monatsh. f. prakt. Tierheilk., **1903**.
Wassermann & Ostertag, Zeitschr. f. Hyg., **1904**.
Wallerstein, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 14; **1911**, Nr. 10/11.
Weber, Bericht über die Impfungen mit Kochscher Lymphe im Jahre 1890. Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
— Klin. Jahrb., Berlin **1891**, Erg.-Bd.
— Erg.-Bd. zu Kolle-Wassermann, Bd. 1 A.
Weber & Dieterlen, Tuberkulosearbeiten aus dem Kais. Ges.-Amte, **1910**, Heft 10.
Weddy-Poenike, Ueber Tuberkulin in der ambulanten Praxis. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Heft 5, **1910**.
Weigert, Les tuberculines; expérimentation, diagnostic, thérapeutique. Thèse de Lyon, **1902**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 670.
— De l'agglutination des bacilles tuberculeux et de son application au traitement des phthisiques. Gaz. des hôp., **1902**, Nr. 2.
Weintraud, Die bisherigen Erfahrungen über Tuberkulin R. Fortschr. d. Med., Bd. 16, Nr. 2, **1898**.
Weischer, Th., Zur Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. 7, 231, **1905**.

WELSCH, Untersuchungen über die Anwendung des Tuberkulins R. auf lupöses Gewebe. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 44, 359, **1899**.
WELEMINSKY, Prag. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 7; **1903**, Nr. 37; Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 24 und Nr. 31/32; **1912**, Nr. 28.
WEYL, TH., Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 6.
WHITE, C., v. NORMANN, K., & ZÜBLIN, E., Zur Frage der Antikörper bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Heft 3.
WHITE, F. W., Boston med. and surg. journ., **1897**, Nr. 6.
WILDBOLZ, H., Ueber Tuberkulinbehandlung der Nierentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 26, S. 1215.
WIENS & GÜNTHER, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 36.
WHITTAKER, J. F., Generalisation from six years use of tuberculin. Brit. med. journ., **1897**, Vol. 2, 1053.
WIESEL, J., Beiträge zur Statistik und Klinik der Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, Bd. 5, Heft 4.
WINCHESTER, Boston med. and surg. journ., **1894**, Nr. 131, p. 3.
WITTGENSTEIN & PANSINI, Wien. klin. Wochenschr., **1911**.
WOLBACH & ERNST, Studies of the Rockefeller institute, **1905**.
WOLFF-EISNER, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Würzburg **1908**.
— Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. Würzburg **1909**.
— Handbuch der Serumtherapie, Leipzig **1910**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1910**, **1911**.
— Ueber entgiftete Tuberkuline. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 47, S. 2147.
WRIGHT, Proceedings of the royal society, **1903**, **1905**.
— Studien über Immunisierung. Jena, G. Fischer, **1909**.
WÜRTZEN, Tuberculosis, Vol. 3.
YAMAGIVA, Virch. Arch., **1892**.
YAMANOUCHI, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 47.
ZENNER, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15, Heft 2, **1909**.
ZIEGLER, E., Ueber die Heilwirkung des Tuberkulins. Vortrag auf dem zehnten Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1891. Ref. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat., Bd. 2, S. 4, **1891**, Sep.-Abdr.
ZIELER, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 32.
— Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 51.
v. ZIEMSSEN, Münch. med. Wochenschr., **1890**; **1898**, Nr. 1.
ZIMMERMANN, Ueber den Heilwert der neuen Kochschen Tuberkulinpräparate O. und R. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., **1898**, Nr. 12.
— Experimentelle und anatomische Untersuchungen über die Einwirkung der neuen Kochschen Tuberkulinpräparate „O“ und „R“ auf den Verlauf künstlich erzeugter Augentuberkulose beim Kaninchen. Ophthalmol. Klinik, **1898**, Nr. 8, 9, 10.
ZÜLZER, W., Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 4.
ZUPNIK, L., Ueber die Tuberkulinreaktion. Arch. f. klin. Med., **1903**, H. 1—3.
— Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 1219.
— Diskussion in Meran, Naturforscherversammlung, **1905**.
— Arch. f. klin. Med., **1902**.
ZWICK, Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 4, **1908**.

IX.

Tuberkulose-Immunität.

Von

Dr. **E. Löwenstein,**

Wien.

Der Besprechung der Tuberkuloseimmunität müssen wir die Fundamentalbeobachtung Robert Kochs voranstellen:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen, erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tod des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet.

Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulöses Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft worden sind. Bei einem solchen Tiere verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweitnächsten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunkle Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auch auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 1 cm aus.

In den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden."

Diese Beobachtung Robert Kochs wurde nicht von Anfang an bestätigt, zuerst Charrin, später Baumgarten und seinen Schülern Czaplewski & Roloff, Grammatschikoff, sowie Arloing gelang der Versuch nicht, die Immunität zu demonstrieren; diese Autoren haben genau das Gegenteil beobachtet, nämlich daß die tuberkulösen Tiere nach der Injektion großer Mengen von Tuberkelbacillen akut in 6—20 Stunden zugrunde gehen. Damit haben sie eine andere Angabe Robert Kochs vollinhaltlich bestätigt. „*Tuberkulöse* Meerschweinchen dagegen werden schon durch die Injektion geringer Mengen solcher abgetöteter Bacillen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis nach 6—48 Stunden."

Daß aber geringe Dosen lebender Tuberkelbacillen beim tuberkulösen Meerschweinchen keine tuberkulöse Lokalaffektion hervorrufen können, konnte zunächst nicht bestätigt werden.

Strauss verzeichnete wechselnde Resultate, aber es gelang ihm doch, in einzelnen Fällen das Nichtangehen der zweiten Infektion nachzuweisen.

Der erste, der Robert Koch vollkommen bestätigte, war Detre-Deutsch, er beobachtete an der Reinfektionsstelle dieselben Erscheinungen wie Robert Koch: Nach 6 Stunden heftige Entzündung, dann Oedem, welches 3 Tage zur Resorption braucht, Nekrose, Schorfbildung, dann Abheilung.

Es bildet sich kein Tumor, kein Ulcus, kein Bubo.

Della Cella, Feistmantel erhärteten diese Befunde. In einer sehr eingehenden Studie über das Verhalten infizierter Organe hat Weleminsky darauf hingewiesen, daß die Lymphbahnen selbst nicht mehr infizierbar sind, sobald der Tuberkelbacillus durch eine gewisse Zeit seine pathogene Wirkung in den Organen des Körpers entfaltet hat; dieses Gesetz gilt sowohl für den Menschen als beim Rind, als auch bei dem Kaninchen und Meerschweinchen.

Als dann Kraus & Grosz durch Versuche an Affen erwiesen, daß eine zweite Kutaninfektion ebenfalls keine Lokalaffektion — unter Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen — hervorrufe, war wieder die Bahn für weitere Arbeit im Sinne Robert Kochs freigegeben.

Das Verhalten tuberkulöser Meerschweinchen gegenüber der tuberkulösen Infektion mußte zunächst genauer studiert werden; Römer, der Schüler v. Behrings, und Franz Hamburger haben hier durch eine Reihe von Arbeiten viel zur Klarstellung der komplizierten Verhältnisse beigetragen.

Zuerst gelang es Römer, durch entsprechende Experimente den negativen Ausfall der Versuche früherer Autoren aufzuklären. Römer bestätigte zunächst, daß große Dosen von Tuberkelbacillen, mögen dieselben lebend oder tot eingeführt werden, tuberkulöse Tiere akut töten.

Dagegen gelingt es bei Erfüllung gewisser Voraussetzungen leicht, eine Immunität gegenüber der Reinfektion nachzuweisen, wenn die Reinfektionsdosis sehr klein gewählt wird, aber immerhin noch groß genug, um eine sichere Tuberkuloseerkrankung beim normalen Tiere hervorzurufen.

Neben der genügenden Berücksichtigung der Reinfektionsdosis spielt das zeitliche Moment eine außerordentlich wichtige Rolle; es zeigte sich nämlich, daß die Resistenz der tuberkulösen Tiere um so ausgesprochener war, je länger die Tuberkuloseerkrankung bestand. Ein solcher Versuch Römers sei wiedergegeben (S. 662).

Hamburger hat wenige Wochen später über seine Reinfektionsversuche berichtet; er hat kutan reinfiziert und ebenfalls denselben Befund erhoben, daß die Größe der Reinfektionsdosis von ausschlaggebender Bedeutung für den Erfolg der Revaccination ist. Zum Beweise hierfür hat er dasselbe Tier links mit einer schwachen, rechts mit einer starken Dosis lebender Tuberkelbacillen geimpft, und links ein Nichtangehen der Infektion, rechts das typische Geschwür sich entwickeln sehen.

Aus den Versuchen Römers sowie Hamburgers lassen sich drei wichtige Sätze ableiten:

1) Die Erstinfektion soll eine möglichst schwache sein, damit die Tuberkulose einen möglichst chronischen Verlauf nimmt.

Subkutane Reinfektion.

Am 4. Juni 1908 subkutane Infektion mit	Kontroll-Meerschweinchen	Meerschweinchen, vorbehandelt mit toten Tuberkelbacillen	Meerschweinchen, infiziert mit avirulenten Bacillen	Meerschweinchen, tuberkulös seit 2. Febr. 1908	Meerschweinchen, tuberkulös seit ca. 1 Jahr
$^1/_{10\,000}$ mg Schweinetuberkelbacillen	schwerste Tuberkulose	schwerste Tuberkulose	schwerste Tuberkulose	Tuberkulose, aber geringeren Grades	geringgradige Tuberkulose (ein anderes Tier glatt an der Reinfektionsstelle)
$^1/_{100\,000}$ mg Schweinetuberkelbacillen	schwerste Tuberkulose	schwerste Tuberkulose	schwerste Tuberkulose	Reinfektion glatt, kein Bubo	Reinfektion ohne Folgeerscheinungen vertragen

2) Der Zeitpunkt der Reinfektion soll möglichst lange Zeit nach der Erstinfektion gewählt werden; die Resistenzerhöhung ist um so deutlicher, je älter die Tuberkulose ist.

3) Die Reinfektionsdosis darf eine gewisse Größe nicht überschreiten.

Wirkungsbereich der Immunität.

Die weitere Analyse führte zur Untersuchung der Frage: Tritt die durch eine Tuberkuloseinfektion erworbene Immunität gegenüber jedem Applikationsmodus der Reinfektion in Erscheinung?

Es handelte sich also darum, festzustellen, ob die durch die Infektion entstandene Immunität rein lokal bleibt und sich auf das infizierte Organ beschränkt oder ob sie dem ganzen Organismus zugute kommt.

Hamburger & Toyofuku exponierten chronisch tuberkulöse Meerschweinchen einem sehr bacillenreichen Staub, der die Kontrollmeerschweinchen durch Inhalation ausnahmslos infizierte, während die subkutan infizierten Meerschweinchen nur eine schwache oder gar keine Tuberkulose der Lunge zeigten. Römer hat die Erstinfektion subkutan ausgeführt und die Reinfektion intrakutan oder intravenös; sowohl bei Meerschweinchen als bei Schafen bewährte sich die Immunität gegen jeden Infektionsweg.

Römer hat nun versucht, inwieweit diese Immunität der tuberkulösen Meerschweinchen gegenüber der natürlichen Infektion standhält.

Als erster Prüfungsmodus kam die Verfütterung von virulenten Tuberkelbacillen in Betracht. Normale Meerschweinchen reagierten auf die Verfütterung von $^1/_{10}$ mg lebender Tuberkelbacillen mit einer Anschwellung der Submental- und Cervicaldrüsen; bei tuberkulösen Tieren ist aber trotz sehr langer Beobachtungszeit nie auf Verfütterung eine Erkrankung dieser Drüsen eingetreten.

Auch bei Inhalation von Tuberkelbacillen mittels des Reichenbachschen Inhalationsturmes ließ sich nachweisen, daß kein primärer Lungenherd bei den tuberkulösen Tieren sich entwickelte.

Lewandowsky bestätigte, daß selbst bei intraperitonealer Erstinfektion eine Kutaninfektion keinen Lokalaffekt mehr erzeugt,

Kleinhans konnte bei subkutan infizierten Meerschweinchen durch vaginale Impfung keine Drüsenerkrankung hervorrufen.

Versuche, durch Spontaninfektion die Immunität tuberkulöser Meerschweinchen zu erproben, haben mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß die Spontaninfektion bei Meerschweinchen ein außerordentlich seltenes Ereignis ist. Trotz sehr großen Tiermaterials habe ich keinen einzigen sicheren Fall spontaner Infektion bei Meerschweinchen beobachtet.

Durch Erzeugung großer Geschwüre mittels Intrakutaninjektion hochvirulenter Stämme ist es Römer gelungen, 2 von 3 Kontrollmeerschweinchen, die im selben Käfig gehalten wurden, durch natürliche Ansteckung tuberkulös zu machen. Auch hier äußert sich die durch Belecken oder durch Einatmung entstandene Tuberkulose in Erkrankung der Cervical- und Bronchialdrüsen, manchmal auch der Lunge.

Bei den tuberkulösen Tieren, insbesondere den intraperitoneal infizierten, zeigte sich jedoch keine Tuberkulose.

Solche Versuche über natürliche Infektion, die sogenannte Stallprobe v. Behrings, sind natürlich ein außerordentlich wichtiger Prüfungsmodus. In größerem Stile sind solche Versuche nur an Rindern angestellt worden. An bovovaccinierten Rindern haben Eber, Weber und Titze keine erhöhte Widerstandskraft gegenüber der natürlichen Ansteckung nachweisen können, während Strelinger, die Belgische Prüfungskommission, Te Hennepes, doch zu einem sehr günstigen Resultate gekommen sind.

Schließlich hat man in der Praxis auch schon den umgekehrten Weg eingeschlagen und spontan tuberkulöse Rinder mit lebenden Tuberkelbacillen infiziert. v. Behring, Hutyra, Vallee, Vallee & Finzi, Calmette haben solche Beobachtungen beschrieben. In der letzten Zeit hat Finzi zur Entscheidung dieser sehr wichtigen Frage 8 tuberkulöse Rinder subkutan mit Perlsuchtbacillen infiziert und in keinem einzigen Falle eine regionäre Drüsenerkrankung oder ein sichtbares Haften der Reinfektion beobachtet.

Beim Kaninchen läßt sich diese Frage in noch reinerer Form beantworten, da die Iristuberkulose nur bei direkter Infektion des Augapfels zu entstehen pflegt.

Löwenstein hat 1905 Kaninchen subkutan infiziert und dann Bacillen desselben Stammes in die vordere Augenkammer geimpft. Während bei den Versuchstieren nach dem Abklingen der traumatischen Reizerscheinungen sich die normalen Verhältnisse wieder einstellten, kam es bei sämtlichen Kontrolltieren zur Entwickelung von typischer Iristuberkulose, die in 10 Wochen zur Phthise des Augapfels führte.

Schiek konstatierte, daß künstlich erzeugte Tuberkulose des einen Auges das andere Auge gegen schwache Dosen Tuberkelbacillen schützt. Crusius konnte dasselbe Verhalten beobachten. 37 Tage nach der Erstinfektion, nach dem Positivwerden der Intrakutanreaktion und dem Auftreten isolierter Tuberkulose der Iris, wurde das andere Auge mit relativ starken Dosen infiziert. Die Kontrolltiere zeigten nach 11 Tagen die ersten klinischen, nach 27 Tagen die schwersten Erscheinungen von Tuberkulose des vorderen Augenabschnittes, während die Versuchstiere auch bei Zeissscher Lupenbetrachtung bis 36 Tagen völlig frei von klinisch nachweisbarer Tuberkulose waren und erst nach 60 Tagen tuberkulöse Herde in der Iris erkennen ließen.

Es bestand somit durch die isolierte Tuberkulose des einen Auges für das andere intakte Auge, eine wenn auch nicht absolute, so doch beträchtliche Tuberkuloseimmunität. Möglicherweise würde eine schwächere Dosis eine völlige Immunität ergeben haben.

Am tuberkulösen Kaninchen sind keine weiteren Reinfektionsversuche vorgenommen worden, obzwar gerade das Kaninchen ein besonders brauchbares Objekt abgibt, wenn man in der Lage ist, stets mit derselben Rasse zu arbeiten.

Kraus & Grosz, Kraus & Volk haben Affen kutan über den Augenbrauen infiziert und die sehr wichtige Tatsache beobachtet, daß nur mit wirklich virulenten Stämmen eine Immunität zu erzielen war. Wurden wenig virulente Stämme zur Erstimpfung verwendet, so trat in der Regel ein typisches Geschwür auf, allerdings in einzelnen Fällen mit einer Verspätung von 1—2 Wochen. Die Bedeutung der quantitativen Differenzen war aber bei diesem Applikationsmodus nicht so auffallend wie bei der subkutanen oder intraperitonealen. Reinfektion.

Ziegen eignen sich ganz besonders zu solchen Versuchen, da sie relativ billig sind und eine gleichmäßige Resistenz besitzen. Subkutan infizierte Ziegen leben bis 2 Jahre, um schließlich doch an Tuberkulose zu sterben. Löwenstein hat Ziegen subkutan und intravenös vorbehandelt, aber nur bei subkutaner Infektion mit virulenten Bacillen eine Erhöhung der Resistenz gefunden. Nach 3 Jahren starben die Tiere doch an den Folgen der Erstinfektion.

Mäuse und Ratten sind zu Immunisierungszwecken noch nicht verwendet worden, hingegen sind Schafe, wie Römer gezeigt hat, ein ausgezeichnetes Versuchsmaterial.

Ganz wechselnde Resultate erhält man beim Hunde.

Schon Robert Koch hat beobachtet, daß die erste Tuberkuloseinfektion beim Hund manchmal ausheilt und trotzdem keine Immunität zurückbleibt; denn eine zweite Infektion nimmt denselben Verlauf wie beim Kontrolltiere. Als Verfasser Robert Koch einmal eine große Versuchsreihe beim Hunde vorlegte, warnte Robert Koch, Hunde überhaupt zu Immunisierungszwecken heranzuziehen und später habe ich bei Ausdehnung meiner Versuche in der Tat bestätigen können, daß die Hunde gegenüber der Tuberkulose eine außerordentlich schwankende Resistenz besitzen. Dieselbe Dosis, die ein Hund 3mal intravenös vertrug, tötete zwei andere Hunde innerhalb von 40 Tagen. Deshalb sind Hunde zur Prüfung der Brauchbarkeit einer Immunisierungsmethode für Tuberkulose nicht brauchbar.

Ueber die Versuche v. Behrings ist im Kapitel Rinderschutzimpfung ausführlich berichtet.

Wir können also mit Sicherheit behaupten, daß beim tuberkulösen Meerschweinchen, Kaninchen, Schaf und Rind eine zweite Infektion keinen Primäraffekt und keine regionäre Drüsenerkrankung hervorruft.

Ueber die Ursachen der Immunität tuberkulöser Tiere gegen die Reinfektion.

Was geschieht nun mit den frisch eingeführten Tuberkelbacillen im tuberkuloseimmunen Organismus? So leicht scheinbar diese Frage zu entscheiden ist, so wenig wissen wir heute mit Sicherheit über diese Frage. Anfänglich haben Kraus, Römer Versuche gemacht, die Re-

vaccinationsstellen nach 24 Stunden herauszuschneiden und gesunden Tieren zu injizieren; in solchen Proben hat man stets noch Tuberkelbacillen vorgefunden.

Später hat HAMBURGER eine sehr interessante Beobachtung beim Meerschweinchen gemacht, die eindringlich an den Verlauf der Tuberkulose beim Menschen erinnert. Tuberkulöse Meerschweinchen haben monatelang an den Revaccinationsstellen nach dem Abklingen der sogenannten „Frühreaktion" keinerlei Hautveränderung gezeigt. Die „Frühreaktion" (HAMBURGER, KRAUS & VOLK) besteht darin, daß statt Tuberkulin lebende Tuberkelbacillen oder direkt Kultur zu diagnostischen Zwecken intra- oder subkutan injiziert wird.

Diese Reinfektionsstellen wurden aber nach 6—8 Monaten zu Geschwüren, welche die Größe von typischen Primäraffekten oft erreichten, sowie durch einen äußern Umstand der Kräftezustand des Tieres gelitten hatte.

HAMBURGER nannte dieses Aufflammen anscheinend ausgeheilter tuberkulöser Herde „tuberkulöse Exacerbation".

Endlich haben eine Reihe von Forschern, DEUTSCH, WELEMINSKY die Ansicht vertreten, daß die Re- oder Superinfektion zwar stets einen anderen Verlauf nehme als die Erstinfektion, daß wir aber über das Schicksal der zur Superinfektion verwendeten Bacillen zu wenig wissen, um das Ausbleiben des Primäraffektes auf Grund einer erworbenen Immunität zu erklären!

WELEMINSKY hat deshalb nur von einer „Lymphbahnimmunität" gesprochen, PETRUSCHKY hingegen lehnt den Ausdruck Immunität für die Tuberkulose überhaupt ab und schlägt dafür „Durchseuchungsresistenz" vor, um damit klarzustellen, daß, trotzdem die zweite Infektion nicht haftet, die erste Infektion dennoch fortschreitet.

Nun hatte es bisher den Anschein, wie wenn die Revaccinationsbacillen tatsächlich im infizierten Organismus wenig oder gar nicht angegriffen würden; insbesondere die Beobachtungen HAMBURGERS über die Exacerbation des tuberkulösen Prozesses sprachen hierfür.

Nun haben aber KRAUS & HOFER in allerjüngster Zeit über eine Reihe von Untersuchungen berichtet, die doch auf eine sehr energische Lyse der Tuberkelbacillen im Peritoneum chronisch tuberkulöser Meerschweinchen schließen lassen. KRAUS & HOFER beschreiben den Versuch in folgender Weise:

„Verfolgt man das Schicksal der Tuberkelbacillen im Peritoneum subkutan, peritoneal, intrakutan oder intratracheal infizierter Tiere, so sieht man schon häufig nach 15—30 Minuten ein Bild, das von dem normaler Tiere wesentlich abweicht. Man kann sehen, daß innerhalb dieser kurzen Zeit in den rotgefärbten Bacillen blaugefärbte Kügelchen auftreten, so daß die Tuberkelbacillen sehr ähnlich den Diphtheriebacillen werden. Diese Kügelchen sind einzeln oder auch zu mehreren in den Bacillen vorhanden, dabei kann der Leib intensiv gefärbt sein oder auch nur angedeutet eine rote Färbung aufweisen. Ein andermal sieht man ganz deformierte, wie Splitter aussehende, mit einem hellen Hof umgebene, rotgefärbte Bacillen. Sehr häufig wieder findet man schon nach 15—30 Minuten nur sehr wenig gut erhaltene Bacillen, dafür aber zahlreiche blaugefärbte Kügelchen von verschiedener Größe, von den allerfeinsten bis zur Kokkengröße; gewöhnlich sind sie inten-

siv blau gefärbt, nicht selten, besonders die größeren von ihnen, mit einem rötlichen Schimmer.

Diese Körnchen erinnern lebhaft an die beim Pfeifferschen Versuch aufgelösten Choleravibrionen. Die geringe Zahl der Tuberkelbacillen im Vergleich zum Kontrollpräparat und der Nachweis solcher Körnchen in den Bacillenleibern sowie im freien Zustande läßt den naheliegenden Schluß zu, daß man es mit einer Tuberkulolyse zu tun hat."

Die Auflösung der Tuberkelbacillen in der Peritonealhöhle des tuberkulösen Meerschweinchens geht aber nicht nur in Phagocyten, sondern vorwiegend extracellulär vor sich. Zwar kommt es auch in der Peritonealhöhle gesunder Meerschweinchen zur Auflösung von Tuberkelbacillen, wie Markl, Bail gezeigt haben, aber die Auflösungserscheinungen im tuberkulösen Tiere sind viel energischer und in 60 Minuten abgelaufen.

Dabei zeigte sich, daß genau so wie beim Pfeifferschen Versuch, auch hier die Auflösung zu diagnostischen Zwecken verwendet werden kann. Der Typus humanus und bovinus ließ sich zwar auf diese Art nicht auseinanderhalten, aber Hühnertuberkulosebacillen ließen sich leicht von den anderen Typen differenzieren, denn mit Säugetiertuberkelbacillen infizierte Tiere lösten nur Säugetiertuberkelbacillen und keine Hühnertuberkulosebacillen, umgekehrt lösten mit Hühnertuberkulosebacillen infizierte Meerschweinchen nur diese und keine Säugetiertuberkelbacillen. Auch für die ganze Gruppe der säurefesten Bacillen haben die Autoren eine gewisse Gesetzmäßigkeit beobachtet; eine einzige Injektion mit Kaltblütertuberkulosebacillen, die im Meerschweinchen keine sichtbaren Veränderungen hervorruft, genügt, um eine spezifische Auflösungsfähigkeit zu erwerben.

Kraus & Hofer sehen in diesen Bakteriolysinen die Ursache der Immunität des tuberkulösen Tieres gegenüber einer Neuinfektion mit Tuberkelbacillen.

Neben dieser Theorie sei auch die Auffassung von wenigen Autoren (Löwenstein, Römer) erwähnt, die die Tuberkulose in immunisatorischer Hinsicht mit dem Milzbrand in eine Reihe stellen. Auch beim Milzbrand und schließlich auch bei den Trypanosomen, Piroplasmen gelingt es nicht, durch unbelebte Antigene eine länger dauernde Immunität zu erzielen. Als einen ganz besonderes wichtigen Faktor muß man hervorheben, daß auch im Blute milzbrandimmuner Schafe, wie Sobernheim nachgewiesen hat, lange Zeit für andere Tiere hochvirulente Milzbrandbacillen vorhanden sind.

Robert Koch hat für das afrikanische Küstenfieber, das Texasfieber und die Tsetsekrankheiten der Rinder dasselbe Verhalten nachgewiesen. „Solche immunisierte Tiere sind trotz anscheinender Gesundheit doch fähig, die Seuche weiter zu verbreiten."

Und nun sehen wir auch bei der Tuberkulose, daß die Tuberkelbacillen sich sehr lange im immunen Organismus halten können. Wie die Arbeiten von Liebermeister, Löwenstein, Kurashige, Rosenberg, Sturm und anderer Autoren ergeben haben, finden sich bei der Tuberkulose oft, nach manchen Autoren sogar bei anscheinend geheilten Tuberkulosen Tuberkelbacillen in der Blutbahn und natürlich häufig in den abgeheilten Tuberkuloseherden (Lydia Rabinowitsch, Schmitz).

Unsere nächste Aufgabe muß daher sein, diesen Tatbestand weiter aufzuklären; bis jetzt fehlt uns ja eine klare Vorstellung über das Wesen der Milzbrandimmunität, aber wir wissen doch, daß abgeheilte Pusteln, wie schon Robert Koch gefunden hat, auch beim Menschen keine Immunität hinterlassen. Robert Koch sah Gerber 3mal in längerem Zeitabstand milzbrandkrank werden. Nach dem Abheilen einer Milzbrandpustel bleibt ebensowenig wie nach dem Abheilen eines Tuberkuloseherdes eine Immunität zurück. Wir wissen ja sogar aus den in diesem Punkte einhelligen Berichten sämtlicher Autoren, daß selbst nach der Bovovaccination die Steigerung der Widerstandsfähigkeit nicht mehr als zwei Jahre anhält, das heißt so lange, bis diese schwache Tuberkuloseinfektion eben ausgeheilt ist.

Deshalb wird man der Ansicht zuneigen, nur der tuberkulöse Organismus ist tuberkuloseimmun.

Die Immunisierung gesunder Tiere mittels abgetöteter Tuberkelbacillen.

Robert Koch hat natürlich dieser Frage viel Arbeit zugewendet. Aber:

„Alle Versuche, die unveränderten lebenden oder selbst abgetöteten Tuberkelbacillen in einigermaßen größerer Menge vom subkutanen Gewebe, von der Bauchhöhle oder von der Blutbahn aus zur Resorption zu bringen, sind mir mißglückt, und ebenso ist es vielen anderen Forschern gegangen. Subkutan injiziert machen die toten Tuberkelbacillen regelmäßig Eiterungen, und sie können in den entstandenen Abszessen noch monatelang in großer Zahl und gut färbbar nachgewiesen werden. Werden sie in die Bauchhöhle von Versuchstieren gebracht, dann werden sie schon besser resorbiert, und es ist mir gelungen, auf diese Weise deutliche Immunität zu erzielen, aber daneben kommt es regelmäßig zu umschriebenen Entzündungen mit ihren Folgen, als Verwachsungen der Bauchorgane untereinander, Knickung und Verschluß des Darmes usw., welchen ein großer Prozentsatz der Tiere zum Opfer fällt. Die in die Blutbahn der Versuchstiere, z. B. Kaninchen, injizierten abgetöteten Tuberkelbacillen rufen in den Lungen ganz dieselben Tuberkelknötchen hervor, wie es die lebenden tun, und in den Knötchen kann man noch nach sehr langer Zeit die unveränderten Tuberkelbacillen finden; die Resorption geht also auch hier nicht in der erwünschten Weise vor sich.

Als es sich somit herausstellte, daß die Tuberkelbacillen in unverändertem Zustande für Immunisierungszwecke nicht zu gebrauchen sind, versuchte ich, dieselben durch chemische Eingriffe resorbierbar zu machen. Die einzigen Verfahren, welche in dieser Beziehung etwas leisteten, bestanden in der Behandlung der Tuberkelbacillen mit verdünnten Mineralsäuren oder mit starken Alkalien bei Siedehitze. Damit gelingt es in der Tat, die Tuberkelbacillen so zu verändern, daß sie in toto vom subkutanen Gewebe aus in größeren Mengen, wenn auch langsam, aber doch vollständig resorbiert werden. Irgendwelche Anzeichen von Immunität wurde hierbei indessen nicht erzielt, und es ist anzunehmen, daß dieser chemische Eingriff eine zu tiefe Veränderung der Bacillensubstanz bewirkt und ihre immunisierenden Eigenschaften zerstört.“

Unter den vielen von Robert Koch dargestellten Präparaten erwähnt er auch das mittels einer $^1/_{10}$ Normalnatronlauge gewonnene Extrakt. Tuberkelbacillen wurden in der Lauge 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen, die leicht gelbliche Flüssigkeit durch Fließpapier filtriert und dann neutralisiert. Das Präparat enthielt noch abgestorbene Tuberkelbacillen und machte deshalb auch stets Abszesse, eine Immunität trat hier überhaupt nicht ein.

Die weitaus besten Resultate erhielt Robert Koch mit TR, dessen Herstellung im Kapitel „Tuberkulinanwendung beim Menschen" beschrieben ist.

Da man aber inzwischen an anderen Infektionen die Schwierigkeiten kennen gelernt hat, die hochempfindliche Tiere, wie Meerschweinchen, der Immunisierung entgegensetzen, hat man lange Zeit mit Meerschweinchen nicht mehr gearbeitet.

Erst Levy hat dann das Glyzerin zur Abschwächung der Virulenz der Tuberkelbacillen benützt und eine gewisse Resistenzerhöhung nachweisen können. Später hat Levy mit seinen Schülern Blumenthal, Marxer diese Versuche fortgesetzt und 25-proz. Milchzucker-, 10- bis 25-proz. Harnstofflösungen zur Abtötung der Tuberkelbacillen benutzt. Levy hoffte durch Wasserentziehung — ohne Schädigung der immunisierenden Eigenschaften — die Tuberkelbacillen zum Absterben zu bringen. In diesen Vaccins sollen keine lebenden Tuberkelbacillen mehr vorhanden sein und trotzdem soll eine beträchtliche Immunität bei Meerschweinchen erreicht werden. Römer bezweifelt jedoch, daß eine völlige Abtötung der Tuberkelbacillen durch diese Kohlehydrate erreicht wurde. „Man hat indes bei Durchsicht der Protokolle den Eindruck, als ob deutliche Erfolge nur mit solchen Präparaten erzielt worden wären, die für das Meerschweinchen noch nicht ganz avirulent waren."

Calmette, Guérin & Breton haben bei Meerschweinchen mittels der Glyzerinvaccine keine Erfolge erzielen können; weder durch subkutane Injektion noch durch Verfütterung konnte ein positives Resultat erzielt werden.

Daß gekochte oder durch schonendes Erwärmen auf 70° abgeschwächte Tuberkelbacillen ebenfalls kein brauchbares Vaccin liefern, hat Robert Koch schon gezeigt. Daremberg, Roux & Calmette, Calmette & Guérin, Lignières, Rosenau & Anderson haben diesen Weg eingeschlagen und durch keinen Applikationsmodus ein positives Resultat erzielen können, nur Hericourt & Richet erzielten mit auf 80° erhitzten Tuberkelbacillen bei Kaninchen eine beträchtliche Lebensverlängerung.

Dieselbe Vorstellung, durch möglichst geringe Aenderung der chemischen Konstitution abgestorbene Tuberkelbacillen zur Vaccination zu benutzen, führte Löwenstein 1904 dazu, Kulturen durch ein Jahr lang dem Tageslichte auszusetzen, so daß durch Licht und Austrocknung die Abtötung erfolgen mußte. Mit dem feinpulverisierten Material wurden dann 10 Meerschweinchen geimpft; als die erste Prüfung keinen sichtbaren Erfolg hatte, wurde die Impfung mit einem virulenten Stamm wiederholt, ebenfalls ohne sichtbaren Erfolg. Nach 5 Monaten wurden die Tiere getötet und zeigten sämtlich eine schwere Tuberkulose. Aber merkwürdigerweise waren bei sämtlichen Tieren,

deren erste Infektion mehr als ein Jahr zurücklag, sichere Heilungsvorgänge nachweisbar. Die Leber war fast knorpelhart und zeigte an vielen Stellen narbige Einziehungen, wie man sie nur selten bei der Lebercirrhose des Menschen beobachtet.

Später hat di Donna ähnliche Versuche mit durch Sonnenlicht abgetöteten Tuberkelbacillen gemacht und ebenfalls eine Erhöhung der Resistenz beobachtet; doch sind diese Versuche nicht wieder aufgenommen worden, sondern man versuchte die Sonnenwirkung direkt durch chemische Agentien zu ersetzen.

So hatte Löwenstein die Beobachtung gemacht, daß das so labile Tetanustoxin durch Formalin vorerst konserviert, in der Folge aber ohne Einbuße seiner Immunisierungskraft aus der Bouillon verschwindet. Durch den Formalinzusatz wurde also im Lichte die giftige Komponente zerstört, die immunisierende aber erhalten. Eine einzige Injektion von 3 ccm schützte ein Meerschweinchen gegen die 5000-fach tödliche Dosis Tetanustoxin. Deshalb war die Möglichkeit gegeben, daß das Formalin, das ja auf Tuberkelbacillen nach C. Spengler sehr milde einwirkt, unter ähnlichen Bedingungen auch hier eine analoge Wirkung entfalten konnte; aber leider war die Enttäuschung eine zweifellose. Die vorbehandelten Meerschweinchen zeigten keine wesentliche Lebensverlängerung gegenüber den Kontrolltieren.

Bartel hat Tuberkelbacillen lange Zeit in einem Brei von Lymphdrüsengewebe gehalten und diesen Brei als Vaccine benutzen wollen, doch sind seine Versuche, ebenso wie die Schröders, der denselben Versuch mit Milzsaft angestellt hat, von den Autoren selbst aufgegeben worden. Livierato, Trudeau, Krause, Manfredi & Frisco haben sich desselben Verfahrens bedient ohne nachhaltigen Erfolg. Andere Autoren haben dann zu sehr energischen Mitteln gegriffen, um ein sicher unschädliches Vaccin zu erhalten.

So hat Calmette und seine Schule Javelwasser, Jodsalze zur Abschwächung der Tuberkelbacillen benützt und manchmal mit den jodierten Bacillen ein gewisses Resultat erzielt, das sie selbst aber nicht zur Fortsetzung der Versuche ermuntert hat.

Vallée hingegen hatte bei Rindern mit diesen jodierten Tuberkelbacillen gar kein günstiges Ergebnis. Calmette hatte weiter versucht, durch Alkohol-Aether-Extraktion den säurefesten Mantel der Tuberkelbacillen zu entfernen, ein Weg, den Verfasser, Beck, Aronsohn auch schon einmal betreten haben, aber alle mit demselben schlechten Erfolge wie Calmette.

Daß Chlor für die Abtötung der Tuberkelbacillen ohne Schädigung der immunisierenden Komponente besser geeignet sei, haben Moussu & Goupil behauptet; aber sie haben ihre Versuche größtenteils an Hunden angestellt, infolgedessen haben ihre Angaben wenig Wert.

Löffler ging von der Tatsache aus, daß Fermente in absolut trocknem Zustande ohne Einbuße ihrer Wirksamkeit Erhitzen bis zu 180° vertragen. Es war also recht gut möglich, daß bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Tuberkelbacillen auch ihre chemische Individualität behalten und dadurch ein geeignetes Antigen wurden. Leider haben sich auch diese Hoffnungen nicht erfüllt, wie Weber & Titze nachgewiesen haben; selbst bei Rindern als Versuchstiere war das negative Ergebnis völlig eindeutig.

Rappin hat das Fluornatrium, das sich als ein unschädliches Konservierungsmittel in der physiologischen Chemie erwiesen hat, zur Abtötung empfohlen.

Noguchi war von der Beobachtung geleitet, daß die leichtlöslichen Oelseifen die Wirkung der Komplemente verstärken. Zunächst prüfte er das Natriumoleat, das Neurinoleat und das Ammoniumoleat, sowie die Oelsäure und die Natronlauge allein. In der Tat ergab sich, daß die Infektion bei so vorbehandelten Meerschweinchen viel milder verlief als bei den Kontrolltieren, am wirksamsten hat sich ihm das Natriumoleat erwiesen. Auf Grund dieser Angaben hat Zeuner das Tebesapin für die Praxis empfohlen, welches die aus den Tuberkelbacillen durch Natrium oleinicum ausgelaugten Substanzen enthält.

Broll hat dieses Präparat geprüft und vorerst bestätigt, daß tatsächlich keine lebenden Tuberkelbacillen darin vorkommen. Die mit diesem Noguchi-Zeunerschen Präparate vorbehandelten Meerschweinchen lebten aber nur wenige Wochen länger als die Kontrolltiere. Bei den Versuchen an Kälbern wurden einem Kalb 10 ccm und nach 6 Wochen 20 ccm dieses Bakterienpräparates subkutan eingespritzt. An der Impfstelle entwickelte sich eine handbreite schmerzhafte, aber rasch vorübergehende Schwellung. Ein weiteres Kalb erhielt in vierwöchentlichen Zwischenräumen 3 subkutane Einspritzungen von zweimal je 10 und einmal 20 ccm. Die Injektion mit 0,0025 g virulenten Tuberkelbacillen erfolgte wie oben 4 Wochen nach der letzten Einspritzung. Die nach Noguchi-Zeuner immunisierten Tiere erkrankten nur mit geringgradigem Husten bei erhaltener Freßlust. Die Tiere wurden ebenfalls nach 10 Wochen getötet und seziert. Bei dem ersten Tiere fanden sich in Bronchial- und Mediastinaldrüsen kleinere gelbe Herde, ebenso vereinzelt hirsekorngroße Herde in den Lungen, einer in der linken Niere. Bei dem zweiten Kalb war ein steriler eiteriger Abszeß an der Injektionsstelle; in einer Bronchialdrüse ein hanfkorngroßer verkäster Herd; sonst waren alle Organe und Lymphdrüsen gesund. Marxer hat diese Versuche auch an Ziegen nachgeprüft und ebenfalls in zwei Fällen bei der Obduktion der vorbehandelten Tiere keine Spur einer Tuberkuloseinfektion nachweisen können. Aber auch diesen Versuchen gegenüber muß der Einwand festgehalten werden, daß die Beobachtungsdauer eine zu kurze war. Verfasser hat Ziegen 3 Jahre lang nach der Infektion beobachtet und bei der Obduktion dann doch auch Tuberkulose gefunden, mitunter Kavernen von Mannskopfgröße. In der letzten Zeit hat Marxer wieder über Immunisierungen berichtet, bei denen die Tuberkelbacillen mit Glyzerin, ölsaurem Natron, camphenylansaurem Natron und ricinolsaurem Natron abgetötet und die Bacillenemulsionen als Vaccine benützt worden waren; von diesen Präparaten erwiesen sich die Oelseifen- und Glyzerinpräparate als tauglich für die Schutzimpfung, die Versuchstiere überlebten die Kontrolltiere durchschnittlich 5 Monate.

Deycke & Much haben mit Neurin und Cholin, sehr starken Basen, Tuberkelbacillen aufgelöst und diese „Lösung" zu Immunisierungszwecken verwendet, wie sie in einer späteren Arbeit selbst angeben, mit negativem Erfolge. In der letzten Zeit haben sie fast sämtliche organische Säuren brauchbar gefunden, aber auch hier werden wohl die Erfolge nur bescheiden sein, denn ähnliche Auflösungserscheinungen

haben auch Kraus & Hofer mit physiologischer Kochsalzlösung beschrieben. Mit solchen Extrakten haben Maragliano, Figari, v. Ruck nur sehr unsichere Erfolge erzielt.

Auch auf fermentativem Wege hat man eine Auflösung der Wachshülle der Tuberkelbacillen versucht. Metalnikoff konstatierte, daß das Bienenwachs ein wesentlicher Nahrungsbestandteil der Raupe der Bienenmotte oder Wachsschabe ist. Deshalb nahm er an, daß die Raupe imstande sein müsse, auch das Tuberkelbacillenwachs zu verarbeiten; in der Tat konnte Metalnikoff eine rasche Vernichtung der Warmblütertuberkelbacillen innerhalb der Phagocyten und auch im Blutplasma beobachten. Das Ferment ließ sich natürlich nicht isolieren.

Daß das Tuberkelbacillenwachs allein auch nicht den geringsten immunisatorischen Wert besitzt, hat Beck nachgewiesen; selbst in großen Mengen injiziert, vermag es auch nicht die geringste Erhöhung der Resistenz gegenüber den Tuberkelbacillen zu bewirken.

Mit den der Wachshülle beraubten Bacillen zu immunisieren, haben v. Behring, Calmette, Aronson versucht. Letzterer hat seine Ergebnisse noch nicht publiziert. Jedenfalls ist die Wachshülle nicht leicht zu zerstören, selbst nach Alkohol-, Aether-, Xylol-, Petrolätherbehandlung bleibt die Säurefestigkeit zum Teil erhalten. Nur durch ein Aether-Alkoholgemisch, dem 1 Proz. Salzsäure zugesetzt ist, gelingt bei Siedehitze die Zerstörung der Substanz.

Aronson hat nun in dem Trichloräthylen ein sehr gutes Entwachsungsmittel gefunden. Auf 3 g Tuberkelbacillen, die gut emulsioniert sein müssen, werden 100 ccm Trichloräthylen zugesetzt; nach 2 Tage langem Schütteln bei 37^{0} sind sämtliche Tuberkelbacillen ihrer Säurefestigkeit beraubt.

Aronson hat Immunisierungsversuche mit diesem Präparate in Aussicht gestellt.

Calmette & Guérin haben 1910 eine sehr interessante Mitteilung über die Abschwächung der Virulenz der Tuberkelbacillen durch gallensaure Salze gemacht.

Es wurden Tuberkelbacillen auf Nährböden gezüchtet, denen Rindergalle zugesetzt worden war. In der 10. Generation hatte die Virulenz von Perlsuchtbacillen so abgenommen, daß diese „Gallenbacillen" für Schutzimpfung brauchbar wurden, leider liegen über die Resultate dieser Methode keine weiteren Nachrichten vor.

Immunisierung durch Verfütterung.

Schon früher haben dieselben Forscher in der Verfütterung von virulenten Rindertuberkelbacillen den besten Weg zur Erzielung einer Immunität empfohlen; hier dürfte es sich wohl nur um eine Immunität eines tuberkulös gemachten Tieres gehandelt haben. Auch bei dem Vorschlage Lignières, junge Kälber mit Hühnertuberkulosebacillen zu füttern, die eine Rinderpassage durchgemacht haben, dürfte die Resistenzsteigerung auf das Tuberkulöswerden der Versuchstiere zurückzuführen sein.

Robert Koch berichtete schon in seiner ersten Arbeit über einen Fütterungsversuch:

„Eine Anzahl weißer Ratten war 2 Monate lang fast ausschließlich mit Leichenteilen tuberkulöser Tiere gefüttert worden. Von Zeit zu Zeit wurde eine Ratte getötet und untersucht. Einige Male wurden vereinzelt graue Knötchen in der Lunge gefunden, die meisten waren aber ganz gesund geblieben. Auch einfache Impfungen mit tuberkulösen Substanzen und Kulturen aus denselben hatten keinen sichtbaren Erfolg gehabt, obwohl sie wiederholt versucht wurden. Nachdem die Fütterung mit tuberkulösen Ratten durch mehrere Wochen aufgehört hatte, erhielten 5 von diesen Ratten eine Injektion mit Bacillenkultur in die Bauchhöhle. 5 Wochen später wurden 5 Tiere getötet und in den Lungen sowie in der stark vergrößerten Milz dieser Tiere zahllose Knötchen gefunden."

Dieser Versuch bei so tuberkuloseresistenten Tieren beweist, daß die Immunisierung per os bei der Tuberkulose wenig Aussicht auf Erfolg bietet.

Immunisierungsversuche mit avirulenten säurefesten Bacillen.

Es ist natürlich wiederholt versucht worden, durch Infektion mit denkbar schwächsten Dosen und Steigerung der Dosen auch mit virulenten Tuberkelbacillen eine Immunität zu erzielen (Grancher & Ledoux-Lebard, Webb & Williams, Löwenstein). Es gelingt durch dieses Verfahren aber nur selten, die erste schwache Infektion völlig zum Stehen zu bringen, nur die Reinfektion vermag die Immunität gegenüber dem Kontrolltier zur Anschauung zu bringen.

Da man also mit abgetöteten virulenten Tuberkelbacillen keine sichtbare Immunität erzielen konnte, lag es nahe, für die in Frage stehende Tierart nicht pathogene Tuberkelbacillenrassen zu verwenden.

Mafucci, Babes haben versucht, Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen mit Geflügeltuberkulose zu immunisieren. Babes ging besonders vorsichtig zuwege, indem er die Immunisierung mit Geflügeltuberkulin einleitete, dann alte, dann verdünnte, endlich virulente Geflügeltuberkulosekulturen, endlich noch eine Behandlung mit Alttuberkulin und mit abgeschwächter menschlicher Tuberkulose der Impfung vorausschickte. Die Impfverluste waren schon im Verlaufe der Vorbehandlung sehr hoch, 70—80 Proz., und bei der Impfung mit virulenter Tuberkulose war das Resultat ein fast völlig negatives. Eine ganze Reihe anderer Forscher versprach sich von der Immunisierung mit Geflügeltuberkulose, die für Meerschweinchen sehr wenig, für Kaninchen aber hoch virulent ist, einen Erfolg.

Daremberg, Courmont & Dor, Paterson haben bei diesem Verfahren auch nur sehr wenige und höchst unsichere Erfolge aufzuweisen.

Schließlich sind aber alle Immunisierungsversuche mit Hühnertuberkulose nur von theoretischem Werte gewesen, denn dieselben wirken sowohl beim Meerschweinchen als Kaninchen sehr toxisch; insbesondere beim Kaninchen treten Lähmungen der Beine, Nephritiden auf, so daß stets mit einem großen Verlust an Versuchstieren gerechnet werden mußte.

Als dann A. Möller, L. Rabinowitsch, Petri Bacillen entdeckten, die sich färberisch wie Tuberkelbacillen verhielten und mor-

pho- und biologisch auch gewisse gemeinsame Eigenschaften zeigten, wurde das Immunisierungsproblem wieder aufgegriffen.

Möller war wohl der erste, der solche Versuche unternommen hat. Als Antigen hat er sowohl den Timotheebacillus, den Pseudoperlsuchtbacillus, dicke plumpe, säurefeste, trocken wachsende Stäbchen, die Möller neben den echten Perlsuchtbacillen in Perlknoten gefunden hatte, als den Blindschleichentuberkulosebacillus, lange zarte, schmieriggrau wachsende Bacillen verwendet.

Bei Meerschweinchen hat Möller mit den letzten beiden Bacillen immer eine Erhöhung der Resistenz beobachtet; bei Versuchen an Macacus rhesus, die Möller mit Löwenstein unternahm, wurde nur Blindschleichentuberkulose verwendet; auch hier lebten die Versuchstiere, die intravenös mit großen Mengen lebender Blindschleichentuberkulosebacillen vorbehandelt worden waren, sämtlich länger und zeigten auch bei der Obduktion nie eine so schwere Tuberkulose wie die Kontrolltiere. Auch bei Ziegen derselben Herkunft war eine Resistenzerhöhung deutlich. Möller hat auch einen Selbstversuch gemacht, indem er sich erst mit Blindschleichentuberkulose intravenös vorbehandelt und dann $^1/_{20}$ mg menschlicher Tuberkelbacillen eingespritzt hat. Gleichzeitig wurden dann Patienten mit lebenden Blindschleichentuberkulosebacillen behandelt, aber der Erfolg war nicht ermunternd. Unter Kontrolle Robert Kochs wurden diese Versuche mit den Möllerschen Bacillen im Institute für Infektionskrankheiten nachgeprüft. „Bei den so vorbehandelten Meerschweinchen ließ sich zwar häufig eine Verzögerung im Auftreten der ersten Infektionserscheinungen und im Verlaufe der Infektion nachweisen, insbesondere war die Erkrankung der Lymphdrüsen bei subkutaner Infektion bisweilen eine sehr geringe, und wir hätten deshalb bei einer nicht genügend langen Beobachtung der Tiere leicht zu falschen Schlußfolgerungen verleitet werden können. Unsere Meerschweinchen sind indes schließlich alle tuberkulös geworden.“

Klemperer hat ebenfalls Meerschweinchen mit verschiedenen Säurefesten subkutan und intraperitoneal vorbehandelt und hat ebenfalls bestätigt, daß die Widerstandsfähigkeit der vorbehandelten Tiere eine größere war; doch erlischt nach einer längeren Zeit die Immunität und die Tiere gehen schließlich doch an Tuberkulose zugrunde.

Baumgarten hatte die Angabe Robert Kochs bestätigt, daß Perlsuchtbacillen für den Menschen nicht unter allen Umständen pathogen sein müssen, indem er über Versuche eines Ungenannten an Carcinomkranken berichtete, denen Perlsuchtmaterial subkutan eingespritzt worden war. Die Carcinomkranken haben, solange sie eben klinisch verfolgt werden konnten, kein Symptom eines Haftens des Tuberkulosevirus gezeigt.

Klemperer unterzog sich nun ebenfalls einer Subkutanimpfung mit lebenden Perlsuchtbacillen und als die Tuberkulose rein lokal blieb, behandelte er auch Phthisiker mit Perlsuchtbacillenemulsionen; die Behandlung bewirkte keinerlei Nebenerscheinungen und der Zustand der Patienten soll sich gebessert haben.

Dieudonné hatte eine menschliche Tuberkulosekultur einer Serie von Fröschen eingeimpft, in der Erwartung, daß im Froschkörper der Typus humanus durch eine Reihe von Passagen in eine Kaltblütertuberkulose umgewandelt würde und seine Virulenz für Warmblüter verliere. Inzwischen ist aber die Fehlerquelle für diese Ver-

suche durch Weber & Taute, Küster aufgedeckt worden. Denn säurefeste Bacillen wurden jetzt in den Aquarien sehr häufig gefunden, und auch spontane Tuberkulose bei Kaltblütern häufig beschrieben (Dubard, Terre, Ramon & Ravaut, Küster, Friedemann, Sorgo). Auch Dieudonné fand, daß sein Stamm von Froschtuberkulose keine Immunität gegen echte Tuberkulose beim Meerschweinchen hervorrief.

Auch die Hoffnungen, die Friedemann auf seine Versuche mit Schildkrötentuberkulose gesetzt hatte, haben sich als trügerisch erwiesen. Friedemann hat aus der tuberkulösen Lunge einer Schildkröte einen säurefesten Bacillus isoliert, der sich ähnlich wie die Fischtuberkulose verhielt. Seine Immunisierungsresultate scheinen nur wenig besser zu sein als die mit anderen Kaltblütertuberkulosen; auch hier wird nur die erste Periode der Erkrankung günstig beeinflußt, schließlich sterben die Tiere doch an Tuberkulose, wie die Versuche von Libbertz & Ruppel, Orth & Rabinowitsch gezeigt haben. Auch die Beweiskraft seiner Versuche an zwei Rindern wurde von Robert Koch angezweifelt. Jedenfalls hat bei einem Prüfungsversuche an Kälbern, der auf einem Gute des Grafen Oppersdorf in Schlesien unternommen wurde, sowohl die Blindschleichentuberkulose als die Schildkrötentuberkulose sich gegenüber der intravenösen Impfung wirkungslos gezeigt. Auch bei Rindern haben sich sämtliche Säurefeste als nicht geeignet zur Hervorrufung einer Immunität erwiesen (Weber & Titze). Deshalb sind wohl jetzt alle Immunisierungsversuche mit lebenden avirulenten „Säurefesten" eigentlich aufgegeben worden, da eine ausreichende Immunisierung nicht erreicht worden ist.

Man hat eben die Säurefestigkeit als ein Reservatrecht des Tuberkelbacillus angesehen und alle „Säurefesten" in eine Gruppe eingereiht. Heute aber kennen wir den ungeheuren Pleomorphismus der Säurefesten und schreiben deshalb der Säurefestigkeit keine größere Dignität zu als der Gramfärbung.

Ueber passive Immunität bei Tuberkulose.

Versuche mit Normalserum.

Die Erkenntnis, daß eigentlich alle Warmblüter für Tuberkulose empfänglich sind, ist eigentlich noch jungen Datums. Durch die Untersuchungen von Lydia Rabinowitsch, die das Material des Berliner zoologischen Gartens bakteriologisch verarbeitet hat, wissen wir, daß nicht bloß die Affen, sondern auch der Löwe, der Tiger, der Elefant, der Steinadler an Tuberkulose erkranken können. Früher hatte man doch eine Immunität gewisser Haustiere angenommen, insbesondere galt der Hund, die Katze, der Maulesel, die Ziege als tuberkuloseimmun. Die Ursache dieser Immunität verlegte man unter dem Eindruck der großen Entdeckungen v. Behrings in das Blut. Es lag deshalb sehr nahe, Blut solcher „immuner" Tiere zu Immunisierungszwecken zu verwenden; insbesondere wurden auf das Hundeblut viele Hoffnungen gesetzt, und auch heute noch spielt Hundefleisch und -fett und auch Ziegenmilch in der Volksmedizin bei der Tuberkulose eine große Rolle. Hericourt & Richet haben tatsächlich mit normalem Hundeserum bei Kaninchen eine energische Beeinflussung des Krankheitsprozesses beobachtet; ja sogar bei der Therapie der Lungentuberkulose hat sich ihnen das normale Hundeserum bewährt. Das Hundeserum ist für

den Menschen nicht ungefährlich, deshalb kann bei einem solchen Versuche leicht ein Unglücksfall vorkommen, genau so wie bei dem normalen Ziegenserum, das ebenfalls leicht schwere Nierenschädigungen auslösen kann (Bertin & Piq). Bouchard, Daremberg, Cadiot, Gilbert & Roger haben indes diese Angaben, Tuberkulose mit normalem Serum von Hunden (Pinard), Ziegen (Bertin & Piq, Bernheim & Lepine), Hühnern zu heilen, endgültig widerlegt.

Dagegen verdient eine sehr eingehende Studie Criles (Ohio 1909) über die Wirkung der Transfusion menschlichen Blutes auf den Verlauf der menschlichen Tuberkulose die größte Beachtung. Crile hat tuberkulösen Menschen Blut von gesunden Menschen aus der Arteria radialis in die Vena cubitalis transfundiert, indem er sich der Kanülenmethode oder der direkten Gefäßnaht bediente. Die Resultate sind so überraschend gewesen, daß Crile Versuche in größerem Maßstabe in Aussicht gestellt hat.

Normales Pferdeserum hat J. A. Dunwody empfohlen. Allen diesen Versuchen lag aber der Irrtum zugrunde, daß diese Tiere eine natürliche Immunität gegenüber der Tuberkulose besitzen.

Auch basiert der größte Teil der Angaben nur auf Beobachtungen am Menschen, nicht auf folgerichtig mit Kontrolltieren angestellten Versuchen, so daß man diesen Angaben auch nicht die Beweiskraft von Experimenten zusprechen kann.

Versuche mit spezifischem Serum.

Auch hier schwebte am Anfange die Notwendigkeit vor, „natürlich immune" Tiere zur Immunisation zu verwenden; deshalb hat man in der ersten Versuchsperiode den Hund als Antitoxinquelle benutzt.

Hericourt & Richet konnten mit dem Serum eines tuberkulösen Hundes Kaninchen einen gewissen Schutz gewähren, während Daremberg, Rutowski behaupteten, daß unter dem Einfluß des Hundeserums die Progredienz der Tuberkulose noch wachse.

Babes griff diese Frage noch einmal auf und versuchte Hunde mit menschlichen Tuberkelbacillen zu immunisieren; aber er hatte sehr große Verluste, denn gerade für menschliche Tuberkelbacillen erweisen sich Hunde sehr empfänglich, eine Angabe, die Verfasser gemeinsam mit Sticker bestätigen konnte. Das Serum der zwei überlebenden Hunde soll eine gewisse Schutzkraft besessen haben, aber leider ist es nur an Hunden und Kaninchen ausgewertet, bei denen der Krankheitsverlauf so unberechenbar ist.

Vicquerat behandelt Maulesel mit Glyzerinbouillonkulturen und behauptet, selbst bei vorgeschrittener Tuberkulose Meerschweinchen mit seinem Serum heilen zu können.

v. Schweinitz behandelte Maulesel, Esel und Pferde mit Extrakten von Tuberkelbacillen, die durch Schütteln in destilliertem Wasser hergestellt waren. Trudeau, Stubbertz berichten über gute Erfolge.

Redon & Chenot spritzten Ziegen einen Brei aus tuberkulösen Organen ein, ohne ein brauchbares Serum zu gewinnen.

Von demselben Gedanken ging Maxutow aus; er stellte Preßsäfte aus jungen Perlknoten her, versetzte sie mit 1 Proz. Karbolsäure und extrahierte dann mit Alkohol und Glyzerin.

Das Serum von Ziegen, die sehr lange Zeit mit diesem Antigen behandelt worden waren, soll einen außerordentlichen Heilwert besessen haben.

Boinet behandelte Ziegen mit Alttuberkulin und konstatierte, daß dieses Serum einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Meerschweinchentuberkulose nehme.

Niemann hoffte, durch eine sorgfältige Immunisierung die Ziegen gegen eine kräftige Infektion zu schützen und dadurch ein hochwertiges Serum zu gewinnen. Zuerst behandelte er die Ziegen mit Alttuberkulin, dann mit einem sehr wirksamen Alkoholniederschlag aus dem Tuberkulin und dann erst mit lebenden Tuberkelbacillen; das Serum soll sich im Meerschweinchenversuch wirksam erwiesen haben.

Löwenstein immunisierte intravenös Ziegen mit Kochs Bacillenemulsion, dann mit schwach virulenten, endlich mit stark virulenten Tuberkelbacillen. Das Serum der Ziegen hatte einen sehr hohen Agglutinationstiter 1:5000, aber auch nicht die geringste Schutzkraft, selbst wenn die Tuberkelbacillen 24 Stunden bei 37 ^{0} mit dem Serum in Kontakt waren, konnte keine Bakterizidie durch den Tierversuch nachgewiesen werden. Löwenstein hoffte nun durch Zusatz von frischem Menschenserum, Serum von tuberkulinbehandelten Patienten, normalem Hunde-, Kaninchen-, Meerschweinchenserum eine Bakterizidie zu erzielen, aber alle diese Versuche haben fehlgeschlagen; trotzdem das Serum einen so hohen Agglutinationstiter hatte, besaß es keinerlei immunisierende Eigenschaften.

Frisch immunisierte Pferde mit TR., das Serum soll sich dann prophylaktisch und therapeutisch bewährt haben.

Lannelongue, Achard & Guillard behandelten Esel mit einem Bacillenextrakt, bei schwachsaurer Reaktion wurden die durch Hitze getöteten Bacillen extrahiert, mit reiner Essigsäure ausgefällt und der Niederschlag in schwacher Sodalösung gelöst; das Serum soll besonders wirksam gewesen sein.

Auch Ferran, Daremberg, Prioleau & Paquin haben Esel als Antitoxinspender benutzt; sehr eingehende Studien stammen von Thrudeau & Baldwin, die Esel, Schafe, Kaninchen und Hühner zur Immunisierung verwendet haben, ohne ein wirksames Serum zu erhalten.

Hühner waren schon wiederholt in den Bereich dieser Untersuchungen gezogen worden, so hat Paterson Hühner gegen menschliche Tuberkulose immunisiert, was sehr leicht gelingt, da Hühner selbst auf intravenöse Injektion humaner Bacillen nicht zu erkranken pflegen. Auclair verwendete das Serum solcher Hühner zu therapeutischen Zwecken beim Menschen, aber ohne Erfolg.

Maffucci & di Vestea versprachen sich von dem Serum immunisierter Schafe einen besonderen Effekt, aber auch diese Forscher sahen sich in ihren Erwartungen getäuscht.

Auf völlig anderem Wege suchte Neporoshny ein brauchbares Serum zu erhalten. Er trachtete die Tuberkelbacillen im Tierkörper selbst aufzuschließen und so die Endotoxine frei zu machen. Zu diesem Zwecke erhielten Hunde erst eine präventive Injektion von agglutinierendem Pferdeserum, dann erst abgetötete und später lebende Tuberkelbacillen intraperitoneal oder intravenös; der Autor fordert, daß die Injektionen in möglichst langen Intervallen vorgenommen werden, so daß die Immunisierung eines Hundes ungefähr 1 Jahr dauern kann. Das Serum der so vorbehandelten Hunde soll sich im Meerschweinchenversuch ausgezeichnet bewährt haben, da es die Meerschweinchen nicht nur vor dem Ausbruch der Infektion geschützt, sondern bestehende Tuberkulose zur Ausheilung gebracht habe; bei der Obduktion solcher

geheilter Meerschweinchen soll man den Eindruck haben, wie wenn sie mit toten Tuberkelbacillen injiziert worden wären.

Römer hat mit dem Serum seiner hochimmunisierten Schafe keine Erfolge erzielt, ja nicht einmal die Spur einer bakteriziden Wirkung nachweisen können, trotzdem er 5 ccm Serum des besten Tieres mit 5—10 Tuberkelbacillen mehrere Stunden bei 37° hielt, bevor die Injektion in die Meerschweinchenbauchhöhle vorgenommen wurde.

Ueber die ausgedehnten und großartigen Versuche v. Behrings, zu einem wirksamen Serum zu gelangen, liegen leider keine ausführlichen Mitteilungen vor, nur aus einzelnen Bemerkungen geht hervor, daß unter anderen Versuchen auch Rinder mit Tuberkulin behandelt wurden, ein Weg, den später auch Dorset eingeschlagen hat.

Auch über die Antitulase und das Tulaselaktin hat v. Behring nichts Näheres publiziert; zweifellos würde man auch aus seinen negativen Ergebnissen viel gelernt haben.

Als dann Christian & Rosenblatt nachwiesen, daß nur bei tuberkulösen Meerschweinchen sich die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper erzeugen lassen, sah man für die Antikörpererzeugung bei der Tuberkulose einen neuen Weg. Bald darauf haben Pickert & Löwenstein gezeigt, daß die Antikutine, Stoffe, welche die Wirkung des Tuberkulins auf die Haut neutralisieren, auch nur beim tuberkulösen Menschen entstehen.

Trotzdem war Löwenstein nicht imstande, mit dem Serum von hochtuberkulinisierten Menschen das Tuberkulin so zu neutralisieren, daß es tuberkulöse Meerschweinchen nicht mehr tötete.

Baumgarten & Dibbelt, Thomassen, Römer haben die Ansicht ausgesprochen, daß bei der Tuberkulose, deren Entwickelung so langsam vorschreitet, möglichst mit dem Serum der gleichen Tierart gearbeitet werden müsse, da man sonst mit einer zu raschen Ausscheidung der körperfremden Schutzstoffe rechnen müsse.

Indessen hat aber Vallée einen sehr wichtigen Befund erhoben. Vallée hat Pferde durch 5 Jahre mit einem Nocardschen Stamm von Pferdetuberkulose so vorbehandelt, daß selbst 100 mg lebender Tuberkelbacillen ohne Krankheitserscheinungen ertragen wurden; nach dieser Vorbehandlung wurde die Immunisierung mit einem Stamm menschlicher Tuberkulose fortgesetzt und schließlich auch 250 mg lebender Tuberkelbacillen des Typus humanus intravenös einverleibt. Von den 11 Tieren sind 3 interkurrent gestorben und 4 getötet worden, ohne daß man für Tuberkulose charakteristische Veränderungen vorgefunden hätte.

In dem Serum dieser „hyperimmunisierten Pferde“ fanden sich komplementablenkende Substanzen in beträchtlicher Menge, keine Agglutinine, hingegen entfaltete das Serum im Organismus eine beträchtliche Schutzwirkung; das Serum wurde an Rindern, die kurz zuvor mit Perlsuchtbacillen infiziert worden waren, geprüft. Leider starben Versuchstiere an Anaphylaxie; aber bei 2 Versuchstieren, deren Kontrollen schwer tuberkulös waren, ließ sich die günstige Wirkung des Serums demonstrieren. Ein Tier zeigte gar keine tuberkulöse Veränderungen, das andere nur einzelne fibröse Knötchen.

Leider hat Valleé seit 1910 keine weitere Mitteilung über passive Immunisierung gemacht.

Fußend auf die Beobachtung von Christian & Rosenblatt, Pickert & Löwenstein, daß sich nur beim tuberkulösen, aber nicht beim gesunden Organismus Antikörper erzeugen lassen, haben Ruppel & Rickmann folgendes Verfahren ausgearbeitet, um ein wirksames Tuberkuloseserum zu erhalten (zitiert nach der Patentschrift).

Zur Erzeugung der Tuberkulinüberempfindlichkeit werden gesunde Tiere, und zwar eignen sich hierzu hauptsächlich Pferde, Maulesel, Esel und Rinder, zunächst mit Aufschwemmungen lebender Tuberkelbacillen vom Typus humanus, am besten intravenös, vorbehandelt. Die von tuberkulösen Erkrankungen der Menschen herstammenden Tuberkelbacillen erzeugen bei den genannten Tieren im allgemeinen keine progrediente Tuberkulose, wohl aber machen sie diese Tiere gegen eine spätere Injektion mit Tuberkelbacillen des Typus bovinus für längere Zeit in hohem Maße widerstandsfähig.

Durch diese vorbereitende immunisierende Einführung von Tuberkelbacillen des Typus humanus wird bei den betreffenden Tieren bereits eine beträchtliche Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin hervorgerufen.

Diese Ueberempfindlichkeit kann durch wiederholte Einspritzungen von Tuberkulin oder anderen Tuberkelbacillenpräparaten in gesteigerten Dosen zum Verschwinden gebracht werden, d. h. die Tiere werden gegen das Tuberkulin immunisiert. Schon hierbei tritt eine Bildung von Tuberkuloseimmunstoffen ein. Um diese steigern zu können, ist es notwendig, die Tiere von neuem gegen Tuberkulin überempfindlich zu machen.

Dies wird dadurch erreicht, daß man die immunisierten Tiere nunmehr mit solchen Tuberkelbacillen behandelt, die erfahrungsgemäß bei den Tieren der betreffenden Species progrediente Tuberkulose erzeugen.

Die Wiederbehandlung der Tiere geschieht zunächst durch Einspritzen von Gemischen aus Tuberkelbacillen des Typus humanus und für die betreffenden Species pathogenen Tuberkelbacillen.

Wiederum wird nunmehr die künstlich erzielte Ueberempfindlichkeit durch systematische Behandlung mit Tuberkulin oder anderen Tuberkelbacillenpräparaten zum Verschwinden gebracht und jedesmal durch gesteigerte Mengen des Gemisches von apathogenen und pathogenen Tuberkelbacillen wieder hervorgerufen. Die in dieser Weise fortschreitende abwechselnde Behandlung bezweckt einerseits den anhaltenden Wechsel zwischen Tuberkulinüberempfindlichkeit und Tuberkulinnichtempfindlichkeit und andererseits eine lange Dauer der Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion mit pathogenen Tuberkelbacillen.

Schließlich kann an Stelle des Gemisches von pathogenen und apathogenen Tuberkelbacillen die Verwendung von ersteren allein zur Erzeugung neuer Tuberkulinüberempfindlichkeit treten.

Nach einer Höchstdosis von 50 ccm Alttuberkulin, die ohne Reaktion vertragen wurde, 2 g lebender Tuberkelbacillen des humanen Typ und 0,2 g lebender Perlsuchtbacillen erreichte das Serum des Versuchsrindes einen Agglutinationstitre von 3000. Der Gehalt an komplementbindender Substanz wurde dadurch nachgewiesen, daß 0,1 ccm des Serums mit 0,0001 ccm Tuberkulin eine komplette Ablenkung des Komplements im hämolytischen System ergab.

Ruppel & Rickmann schrieben diesem Serum folgende Wirkungen zu: Das Tuberkulin und auch abgetötete Tuberkelbacillen sollen für tuberkulöse Tiere völlig entgiftet werden.

Die Einwirkung des Serums auf zermahlene Tuberkelbacillen soll dieselben für die Tuberkulinbehandlung deshalb besonders geeignet machen, da diese Tuberkelbacillen zwar ihrer giftigen Wirkung beraubt, aber doch noch — auch ohne Zusatz von Ambozeptor — imstande sind, Komplement zu binden. Diese „sensibilisierte Bacillenemulsion" ist auch für den Handel herausgegeben worden.

Weiter soll das Serum in der Menge von 5 ccm sowohl präventiv als kurativ beim Meerschweinchen wirksam sein. Die Autoren geben sogar an, selbst noch Meerschweinchen heilen zu können, bei denen die Infektion schon 16 Tage zurücklag.

Much & Leschke, Löwenstein haben diese Angaben nachgeprüft, aber leider nicht bestätigen können. Selbst unter den günstigsten Bedingungen bei Anwendung von $^{1}/_{100\,000}$ mg zur Infektion und sofort einsetzender Behandlung haben die Versuchstiere keine höhere Resistenz gezeigt, als die mit normalem Pferdeserum behandelten Meerschweinchen.

Erfahrungen am Menschen sind nur von Sobotta publiziert worden, der nur an einem sehr kleinen Material Versuche angestellt hat und sich sehr zurückhaltend äußert.

Hingegen haben Wolff-Eisner, A. Sata bestritten, daß sich Antikörper nur dort erzeugen lassen, wo eine Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen stattgefunden hat. A. Sata hat durch eine einmalige Injektion von abgetöteten Tuberkelbacillen oder Alttuberkulin eine Empfindlichkeit für Tuberkulin erzeugt, allerdings war für die Beurteilung der Reaktion das Verhalten der Temperatur zum größten Teile ausschlaggebend, nicht die so verläßliche Intrakutanreaktion.

Da also eine Sensibilisierung von gesunden Tieren durch Tuberkulin oder abgetötete Tuberkelbacillen möglich war, nimmt Sata auch an, daß eine Immunisierung gegen Tuberkulose auch mit Tuberkulin oder abgetöteten Tuberkelbacillen möglich sein müsse.

In seinen Immunisierungsversuchen ist es ihm tatsächlich gelungen, bei gesunden Pferden, Ziegen durch Vorbehandlung mit toten Tuberkelbacillen oder Alttuberkulin ein Serum zu gewinnen, das einen bedeutenden Gehalt an komplementbindenden Substanzen aufwies.

Am Meerschweinchen wurde das Serum nicht geprüft, sondern an poliklinischem Material. Jetzt verwendet Sata ein Gemisch aus zwei Pferdeseren, eines stammt von einem mit Tuberkulin, das andere von einem mit toten Bacillen behandelten Pferde. In rund 1000 Fällen hat sich das Serum in der humanen Praxis bewährt.

Löwenstein hat das Serum von einem durch 2 Jahre mit toten Tuberkelbacillen und mit Tuberkulin behandelten Pferde am Meerschweinchen versucht und in keiner Weise eine sichere Beeinflussung des Verlaufes konstatieren können.

In jüngster Zeit hat Römer von einem seiner immunisierten, tuberkulösen Schafe ein Serum gewonnen, das sich in einem Versuche vorzüglich bewährt hat. Während die beiden Kontrollschafe sehr rasch innerhalb von 42 Tagen an disseminierter Tuberkulose zugrunde gingen, haben die beiden Schafe, die mit dem Serum seiner tuberkulösen Schafe vorbehandelt worden waren, kein Zeichen einer Tuberkuloseerkrankung geboten. Die beiden Versuchsschafe haben

48 Stunden vor der Infektion 10 ccm des Serums intravenös erhalten, und verhielten sich genau so wie aktiv immunisierte Tiere; denn im Gegensatz zu den Kontrolltieren antworteten sie auf die Infektion sofort mit heftigem Fieber, das allmählich sich verlor. Im Verlaufe der weiteren Serumbehandlung besserte sich der Zustand immer mehr, schließlich boten sie überhaupt keine Krankheitssymptome mehr. Das eine der Tiere, getötet 10 Monate nach der Infektion, hatte nur wenige, bindegewebig abgekapselte Lungenherde, das andere, getötet nach 18 Monaten, erwies sich vollkommen tuberkulosefrei.

Daß hier das Serum den Verlauf der Tuberkulose beeinflußt hat, ist wohl sicher. Wie wir uns allerdings die Wirkung dieses Serums vorzustellen haben, darüber können wir auf Grund der uns bisher bekannten Tatsachen nur so viel aussagen, wie beim Milzbrandserum Sobernheims; auch der Mechanismus der Wirkung dieses Heilserums ist ja nicht aufgeklärt. Wir mußten uns daher begnügen, diese Sera als „antiinfektiös" zu bezeichnen.

Die Verwendung von artgleichem Serum ist von ganz besonderer Bedeutung, nur natürlich in der Praxis humana schwer durchführbar.

In der Praxis sind von den vielen oben erwähnten Tuberkuloseseris eigentlich nur zwei im Handel, das Serum von Maragliano und das Serum von Marmorek, nur deshalb seien sie ein wenig ausführlicher besprochen.

Das Serum von Maragliano.

Maragliano behauptete, daß das Tuberkulin nur einen Teil der wirksamen Gifte des Tuberkelbacillus enthalte, insbesondere fehlen im Tuberkulin die in den Bacillenleibern enthaltenen Proteine, welche zur Erzielung einer hohen Immunität notwendig sind. Von dieser Idee beherrscht, hat Maragliano nicht bloß das Kulturfiltrat injiziert, sondern auch Extrakte, die aus den getrockneten Tuberkelbacillen mit destilliertem Wasser hergestellt waren.

Da aber diese wässerigen Auszüge aus den Tuberkelbacillen bald jede Giftigkeit eingebüßt hatten, hat Maragliano noch andere Verfahren herangezogen.

„Bacilli degrassati" nennt Maragliano die auf dem Filter zurückbleibenden Bacillen, die mit einer 2-proz. Natriumbikarbonat-Lösung gewaschen werden; trotz dieser Bezeichnung wäre es ein Irrtum, anzunehmen, die Bacillen seien wirklich ihrer Fetthülle beraubt; eine Verminderung der Säurefestigkeit ist jedenfalls nicht zu konstatieren. Die getrockneten Bacillen werden verrieben; in Pulverform soll sich ihr Gifttiter besser halten. Spritzt man Meerschweinchen $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ des Körpergewichts ein, so sollen sie in 5 Tagen zugrunde gehen.

Als „Pulpa bacillaris" verwendet Maragliano den ausgepreßten Saft von sehr virulenten Bacillen, welcher ein Chamberlandfilter passiert hat. Dieser in keiner Weise veränderte Preßsaft der Tuberkelbacillen soll sich das Antigen vorzüglich bewährt haben; bei Meerschweinchen sollen Agglutinationswerte von 1:1000, bei Kaninchen 1:2000 die Regel sein.

„Das beste Antigen ist ein wässeriges Extrakt giftiger, aber abgetöteter Tuberkelbacillen, die Proteina aquosa, verbunden mit einem Filtrat junger Tuberkelbacillenkulturen." Das Testgift besteht in einem

wässerigen Extrakt von exakt dosierten Bacillenkörpern, und zwar so, daß 1 ccm Toxin 100 g gesundes Meerschweinchen tötete.

Für die Antikörpererzeugung haben sich Pferd, Kuh und Kalb am geeignetsten erwiesen. Die durch subkutane und intravenöse Vorbehandlung gewonnenen Sera sollen antitoxisch, bakterizid und agglutinierend wirken.

Als „antitoxische Einheit" gilt Maragliano die Antitoxinmenge in 1 ccm Serum, welches imstande ist, 1 g Meerschweinchen zu schützen, „so daß ein Serum, von welchem 1 ccm 100 g Meerschweinchen schützt, 100 antitoxische Einheiten enthält"; eine Wertbemessung, welche man wohl als problematisch bezeichnen muß, zumal wir nie durch ein wässeriges Extrakt aus den Tuberkelbacillen ein Toxin darstellen konnten, welches Meerschweinchen selbst in der Menge von 10 ccm innerhalb von 3—5 Tagen tötete.

Die bakteriziden Eigenschaften des Serums prüfte Maragliano:

a) in vitro, indem er das Serum in verschiedenem Verhältnis den Tuberkelbacillenkulturen zusetzte, „und sah, wie viel von ihm nötig ist, um die Entwickelung der Tuberkelbacillen zu hindern";

b) durch den Tierversuch: die virulenten Bacillen wurden gleichzeitig mit dem Serum injiziert.

Nach meinen eigenen Erfahrungen gelingt es in vitro überhaupt nicht, Tuberkelbacillen durch irgendeines der bekannten Sera abzutöten; vielmehr ist es ein leichtes, Tuberkelbacillen auf dem flüssigen Serum zu züchten, vorausgesetzt, daß dasselbe frei von antiseptischen Zusätzen und was noch wichtiger, frei von bakteriellen Verunreinigungen ist. Auch ist es mir nicht gelungen, im Tierversuch eine Bakterizidie nachzuweisen, selbst nicht, wenn ich eine Oese Tuberkelbacillen sorgfältig verrieben in 10 ccm Wasser verteilt und davon 0,1 ccm zu 5 ccm Serum zugesetzt hatte, selbst nach 24-stündigem Kontakt bei 37° war kein regelmäßiger Unterschied gegenüber der Kontrolle zu konstatieren.

Durch die Feststellung des Agglutinationsvermögens ergänzt Maragliano die beiden anderen Methoden und schätzt so gewissermaßen synthetisch die Antikörpermenge eines Serums.

Wenn ein Serum in 1 ccm 1000 antitoxische Einheiten besitzt, bei der Prüfung sich im Tierversuch als bakterizid erweist, ferner einen Agglutinationswert von 1:300 hat, so kann dieses Serum zu therapeutischen Zwecken am Menschen verwendet werden, es enthält eine genügende Menge Antikörper. Allerdings geht die Bildung dieser Antikörper nicht völlig parallel vor sich; wenn ein Tier nur mit tuberkulösen Giften behandelt ist, ist es reich an Antitoxinen, arm an Antikörpern; wenn es mit den Körpern abgetöteter Bacillen oder deren Extrakten behandelt ist, ist es reich an Antikörpern, arm an Antitoxinen.

Aber im Serum seien durchaus nicht die gesamten Antikörper zu finden, sondern der weitaus größere Teil sei an die korpuskulären Elemente des Blutes gebunden; insbesondere in den Leukocyten vermutete Maragliano, „ein Depot der Agglutinations- und Antitoxinstoffe". Figari hat deshalb sein „Hämoantitoxin" zum internen Gebrauch empfohlen.

Durch seine Beobachtungen am Krankenbett wurde Maragliano veranlaßt, auch die stomachale Zufuhr seines Serums in ausgedehntem Maße zu studieren. Kaninchen wurden durch 60 Tage täglich 4 g

Antitoxin verabreicht; nach dieser Vorbehandlung haben sie die intravenöse Injektion von 5 cg lebender Tuberkelbacillen ohne eine sichtbare Erkrankung an Tuberkulose überstanden, während die Kontrolltiere in 18 bis 25 Tagen an allgemeiner Tuberkulose zugrunde gingen.

Versuche an Hunden und Eseln hatten dasselbe Ergebnis, so daß Maragliano den Schluß zieht, „daß die antituberkulösen Schutzstoffe durch die Verdauungsorgane resorbiert werden und daß sie den damit genährten Tieren eine Resistenz gegen die tuberkulöse Infektion verleihen". „Auch in die Milch gehen die Antitoxine über, und zwar in höherem Maße als die Agglutinine."

Therapeutisch hat sich die Anwendung hauptsächlich auf Italien beschränkt. Mircoli hat 2899 Fälle zusammengestellt; leider sind im Phippsinstitute in Philadelphia die Erfahrungen nicht so günstig gewesen, auch die wenigen deutschen Autoren, die das Serum geprüft haben, äußern sich sehr zurückhaltend, Möller, Hager. Hingegen haben eine Reihe italienischer Autoren wie Maržagalli, Geordano, Angelo, Bartieri (Bassos Iristuberkulose des Kaninchens), Figari (Affentuberkulose), Fosaro über günstige Erfolge berichtet, Ghedini, Calcaterra.

Maffucci & Vestea, Arloing haben experimentell das Serum Maraglianos geprüft und sind übereinstimmend zu dem Schlusse gekommen, daß sie in keiner Weise die Ergebnisse Maraglianos bestätigen könnten.

Das Serum von Marmorek.

Für Marmorek war die Beobachtung führend, daß in jungen Tuberkelbacillenkulturen öfter vereinzelt nicht säurefeste Tuberkelbacillen vorkommen.

Da die die Säurefestigkeit bedingende Wachshülle für die Antikörperbildung höchst hinderlich sein müsse, so empfahl Marmorek solche „primitive Bacillen" zur Toxinbereitung ausschließlich zu verwenden. Weiter nahm Marmorek an, daß in der Glyzerinbouillon ein völlig anderes Gift entstehen müsse als im lebenden Organismus, da die Ernährungsbedingungen doch völlig andere seien. Deshalb züchtete er die Tuberkelbacillen zuerst auf einer reichlich Leukocyten haltigen Glyzerinbouillon; als diese Versuche zu keinem brauchbaren Ergebnis führten, züchtete er auf leukotoxischem Kälberserum, das mit Glyzerinbouillon versetzt war. Meerschweinchenleukocyten, durch Injektion von Bouillon in die Bauchhöhle gewonnen, wurden Kälbern injiziert und deren Serum der Glyzerinbouillon zugesetzt.

Da Marmorek auch die Leber der Meerschweinchen ziemlich spät erkranken sieht, so nahm er auch hier eine besondere Wehrkraft dieses Organes an, die wieder den Bacillus zur besonderen Giftbildung reizen würde.

Aber sowohl dieses Leberbouillontoxin als das auf dem leukotoxischen Serum gebildete Toxin erwies sich sehr wenig wirksam, ersteres tötete in der Menge von 12—14 ccm; die Vereinigung beider Toxine scheint keine wesentliche Veränderung des Giftgehaltes bewirkt zu haben, 8—10 ccm davon töten ein 400 g schweres Meerschweinchen in 8 Tagen. Dagegen soll der immunisatorische Wert dieses Toxins um so höher sein.

„Man braucht 20—30 ccm des Toxins, auf mehrere Einspritzungen von 5 ccm verteilt, um die Meerschweinchen gegen eine subkutane

Impfung mit 1—2 Tropfen einer schwach opaleszierenden Aufschwemmung von Bacillen zu schützen. Dieses Resultat ist die deutlichste Bestätigung der Identität unseres Toxins mit jenem, welches der Bacillus in dem Tuberkel erzeugt.“

Allerdings haben sich die an die Marmorieksche Veröffentlichung geknüpften Hoffnungen nicht erfüllt, nach wie vor ist es unmöglich, gesunde Meerschweinchen aktiv oder gar passiv gegen Tuberkelbacillen zu schützen. Dieser rein objektiven Prüfung hat also das Serum Marmoreks nicht standgehalten, hingegen haben sich eine große Reihe von Autoren dahin ausgesprochen, daß der Heilerfolg des Serums anzuerkennen sei.

Anfangs, bis 1907, war allgemein die subkutane Anwendung üblich. Die Anaphylaxieerscheinungen, die die Subkutaninjektion auslöste, suchte Marmorek durch längere Pausen (!) von 3 Wochen zu vermeiden.

Experimentell konnte Dieulafoy die Angaben Marmoreks nicht bestätigen; eine andere Nachprüfung der Tierversuche ist nicht erfolgt.

Aus der Literatur läßt sich schwer ein definitives Urteil über die Wirksamkeit des Serums gewinnen.

Auffallend günstig lauten die Berichte der Chirurgen; da hier alle Voraussetzungen für eine völlige Objektivität am leichtesten zu erfüllen sind, seien die Behandlungsresultate der chirurgischen Tuberkulose an erster Stelle erwähnt.

Aus der Klinik Sonnenburgs hat van Huellen über günstige Erfolge berichtet, insbesondere bei tuberkulösen Fisteln, die anderen Behandlungsmethoden trotzten, war der Erfolg ein überraschender. Sehr warm trat Hoffa für Marmorek ein; in 40 Fällen von Knochentuberkulose hat sich das Marmoreksche Serum sehr wertvoll erwiesen.

Glaessner hat die einzelnen Fälle von Hoffa weiter wie auch eine Reihe eigener Fälle beobachtet und kommt ebenfalls zu dem Schlusse, daß man auf seine Anwendung bei der chirurgischen Tuberkulose nicht verzichten solle.

Auch Mühsam, Wein, Lewin, Strauss & Schucker, Sikemaier, von Rotschild, Bassowo, Weymans & Polak sprechen sich für die therapeutische Brauchbarkeit aus.

Lenzmann empfiehlt noch weitere Versuche, während Hohmeier überhaupt keine Beinflussung des Krankheitsherdes konstatieren konnte.

Hoffa, Mannheim, Frey in Davos, die unabhängig voneinander die rektale Infusion in die Praxis eingeführt haben, konnten hier natürlich keine Allgemeinstörungen, wie sie die unvermeidlichen Anaphylaxieerscheinungen im Gefolge haben müssen, beobachten. Aber durch die Untersuchungen von Hamburger ist es sehr unwahrscheinlich geworden, daß die spezifischen Antikörper die Darmschleimhaut unverändert passieren. Selbst bei Infusion eines hochwertigen Serums, wie des Tetanusantitoxins, in dem die Antikörper sicher in 1000-fach stärkerer Konzentration vorhanden sind als in dem Tuberkuloseserum, konnten im Blute keine Antitoxine nachgewiesen werden; dieser wichtige Versuch Hamburgers müßte eigentlich ausreichend sein, um von der rektalen Anwendung Abstand zu nehmen.

Hallopeau hat bei Lupus keinen Erfolg, hingegen Ullmann, Schwarz bei tuberkulöser Keratitis und Iritis gute Erfolge gesehen, die aber Bock nicht bestätigen konnte.

Resumieren wir, so spricht sich die Mehrzahl der Autoren für die weitere Prüfung des Marmorekserums bei chirurgischer Tuberkulose aus.

Aus den Berichten über die Heilerfolge bei Lungentuberkulose zu einem abschließenden Urteil zu kommen, ist natürlich unmöglich; denn hier ist dem subjektiven Ermessen des Arztes ein weit größerer Spielraum gegeben; und für die Diagnose „geheilt" sind die verschiedensten Gesichtspunkte maßgebend.

Auch in der Bewertung des Serums macht sich der Mangel einheitlicher Kriterien sehr störend bemerkbar.

Während Pfeiffer & Trunk, Turban, v. Rotschild, Jacobsohn, Wohlberg, Lewin, Klein, Müller, Horner, Latham, Röser, Morin, Dubard, Montalti, Faraggi, Frey in Davos (5000 rektale Infusionen), Thorspecken, Schmoller, Kleinberg, Germain und Monod in seinem 93 Publikationen umfassenden Sammelreferate erhebliche und zum Teil sehr gute Erfolge aufzuweisen haben, sind eine Reihe von Autoren zu dem gegenteiligen Ergebnis gekommen. De la Camp, Stadelmann, Mann, Krokiewicz und Engländer haben direkt Verschlechterungen des Lungenbefundes und des Allgemeinzustandes beschrieben, andere Autoren, wie Ganghofer, Meissen, Köhler, Ritter, Mannheim, Kaufmann, Kroner, Preleitner, M. Elsässer in Karlsruhe, Sokolowski und Dembinski haben sich trotz reichlichen Materials nicht zu einem definitiven Urteil entschließen können.

Dem Einwand, daß keine spezifischen Stoffe im Marmorekserum vorhanden seien, hat Bergeron folgende Beobachtung entgegengehalten:

Im Harn von Tuberkulösen aller Stadien, auch von initialen Fällen sollen Antigene vorkommen, die, mit Marmorekserum zusammengebracht, imstande sind, das Meerschweinchenkomplement zu binden; diese Antigene sollen so konzentriert im Harn vorkommen, daß in 0,5 ccm filtrierten Harns genügend komplementbindende Stoffe vorhanden seien, um mit geringen Serummengen die Hämolyse zu hemmen.

Citron hat diese Angaben von Marmorek, Bergeron nachgeprüft und die Tatsache als solche bestätigt; aber diese Reaktion ist durchaus nicht spezifisch; es handelt sich um eine bereits im normalen Pferdeserum vorhandene Substanz, die mit Alkohol leicht extrahierbar ist.

Bauer aus der Schlossmannschen Klinik hat hingegen die Frage in Angriff genommen, ob im Marmorekserum Antikörper vorhanden sind, die mit dem Blutserum von Tuberkulösen oder mit Tuberkelbacillen reagieren; höchst auffallenderweise trat mit diesen beiden Antigenen in keinem einzigen Falle Komplementbindung ein. Es bliebe also nur die Möglichkeit übrig, daß irgendeine Lipoidsubstanz des Serums gewisse Substanzen aus dem Harn Tuberkulöser ausfälle, eine Möglichkeit, die noch geprüft werden muß.

Grüner aus der Escherichschen Schule hat den interessanten Versuch gemacht, ob das Marmorekserum imstande sei, die intrakutane, kutane und Wirkung des Tuberkulins aufzuheben; er konnte jedoch keinen Unterschied zwischen der Wirkung des Normal- und dem

Marmorekserum auffinden. Trotz der theoretischen Berechtigung darf aber aus diesem Versuch kein Schluß auf die praktische Wirksamkeit des Serums gezogen werden.

Allgemeines über Antikörper.

Um zu einem richtigen Urteile über die Bedeutung der einzelnen uns bisher bekannten Tuberkuloseantikörper für den Verlauf der Infektion zu kommen, müßten wir in der Lage sein, einen von unseren bisherigen Methoden abweichenden Weg einschlagen zu können.

Der naheliegendste Weg war, die nach dem spontanen Abheilen einer Tuberkulose entstandenen Veränderungen des Blutserums bzw. die neuentstandenen Reaktionskörper aufzusuchen. Statt dessen haben wir durch künstliche Immunisierung einen dem natürlichen Krankheitsverlaufe ähnlichen Zustand erzielt und die auf diesem Wege entstandenen Antikörper für die Therapie zu verwenden gesucht.

Für die Erkenntnis des Mechanismus der Verteidigung sind aber die bei dem natürlichen Heilungsprozeß entstandenen Antikörper voraussichtlich viel wichtiger als die bei gesunden Tieren durch Immunisierung entstandenen; aber auch die Bedeutung dieser künstlich erzeugten Antikörper wird besser klargelegt werden, wenn man mehr Gewicht auf die Untersuchung des Blutes nach dem spontanen Heilprozeß einer Tuberkulose legt.

Von diesen Gesichtspunkten müssen wir also untersuchen, welche von den uns bekannten Antikörpern beim spontanen Heilungsprozeß der Tuberkulose sich vorfinden.

Daß die Agglutinine, Präzipitine hier von vornherein ausgeschieden werden können, beweisen unsere Erfahrungen bei anderen Infektionen. Ueberdies haben Robert Koch, Neufeld, Löwenstein sehr hochwertige Agglutininsera auf ihren Schutzwert geprüft und in keinem Falle ein positives Resultat erzielt.

Ueber die die Reagenzglas-Phagocytose befördernden Substanzen des Blutserums sind zwar die Akten noch nicht geschlossen, aber Wright selbst hat seine früheren Angaben über die prognostische Bedeutung des opsonischen Index als viel zu weitgehend erkannt. Wir sehen auch im natürlichen Verlaufe der Tuberkulose so selten phagocytierte Tuberkelbacillen, daß man der Phagocytose bei der Tuberkulose jede Bedeutung absprechen muß.

Die in vitro in so großem Umfange vor sich gehende Aufnahme der Tuberkelbacillen in Phagocyten ist in vivo ein relativ seltenes Bild, viel häufiger noch sehen wir die Tuberkelbacillen innerhalb von sogenannten epitheloiden Zellen. Die Beseitigung der Tuberkelbacillen aus dem tuberkulösen Herd erfolgt nicht durch die Phagocytose, sondern rein mechanisch durch den Säftestrom des verflüssigten abgestorbenen Gewebes.

Jedenfalls sind die Eiterzellen nicht imstande, Tuberkelbacillen abzutöten. Robert Koch hatte darüber folgende Anschauung: „Denn eine Wanderzelle, welche den Tuberkelbacillus in sich aufgenommen hat, übernimmt keine so harmlose Last, wie wenn sie etwa Zinnober oder Tuschekörnchen verschluckte. Mit letzteren beladen, kann sie noch weite Wege zurücklegen, aber unter dem deletären Einfluß des Tuberkelbacillus treten Veränderungen ein, welche die Wanderzelle bald zum Stillstand bringen. Ob nun die Wanderzelle zugrunde geht

und die Bacillen von anderen an Ort und Stelle vorhandenen Zellen übernommen werden, welch letztere dann eine epitheloide Beschaffenheit annehmen . . . ., muß dem speziell darauf gerichteten Studium überlassen bleiben.“

Robert Koch hatte also die Anschauung, daß die Tuberkelbacillen durch die Wanderzellen nicht abgetötet, sondern weiter verschleppt werden. Deshalb können wir auch den die Phagocytose befördernden Substanzen des Blutserums eine für den Verlauf der Tuberkulose so entscheidende Bedeutung nicht beimessen.

Welche Rolle die die Komplementbindung vermittelnden Substanzen des Blutserums bei dem natürlichen Heilungsprozeß der Tuberkulose spielen, ist heute noch nicht entschieden. Löwenstein hat bei einer Reihe von günstig verlaufenden Tuberkulosen, die nie spezifisch behandelt worden waren, sehr häufig diese Körper vorgefunden; aber gerade bei den am längsten beobachteten Fällen, bei denen die anfänglich schwere Tuberkulose seit mindestens 5 Jahren zum Stillstand gekommen war, konnte ein absoluter Mangel an diesen Antikörpern konstatiert werden.

Ueber die Antikörper, welche die Anaphylaxie bzw. die Ueberempfindlichkeit übertragen, sind eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht worden.

Friedberger konnte aus den Tuberkelbacillen ein akut wirkendes Toxin darstellen, indem er die Tuberkelbacillen erst durch ein spezifisches Serum sensibilisierte und dann mit Meerschweinchenkomplement extrahierte. In jüngster Zeit haben Friedberger & Schütze genaue Vorschriften zur Darstellung von Tuberkelbacillengiften auszuarbeiten versucht, aber es ist ihnen nicht möglich gewesen, absolute Zahlen anzugeben. Die Autoren kommen dabei zu dem Schlusse, daß die Entstehung des Tuberkuloseanaphylatoxins an ein bestimmtes Verhältnis zwischen Antigen, Antikörper und Komplement gebunden ist. Die Auswertung des Giftes darf nur intravenös an Meerschweinchen, die nicht über 200 g wiegen, vorgenommen werden.

Die Technik ist folgende: Verschiedene Mengen von getrockneten Tuberkelbacillen werden mit derselben Menge des zu prüfenden Serums durch 1 Stunde im Brutofen digeriert; als geringste Menge von Tuberkelbacillen habe ich 1 mg Trockensubstanz verwendet. Dann werden die Tuberkelbacillen abzentrifugiert und der Bodensatz 24 Stunden im Eisschrank mit 5 ccm frischen Meerschweinchenkomplements aufbewahrt. Dann wird zentrifugiert und der klare Abguß einem 180 g schweren Meerschweinchen intravenös injiziert.

Man hat nun im Serum von tuberkulösen Tieren und Menschen nach diesen Stoffen gefahndet, ist aber zu keinem abschließenden Urteil gekommen. Während Yamanouchi, Lesné und Dreifuss angaben, daß Kaninchen, die mit dem Serum von tuberkulösen Menschen oder Tieren vorbehandelt sind, einer 24—30 Stunden später folgenden Tuberkulininjektion erliegen, haben Bail, Röpke & Busch, Vallardi, ein Schüler Friedbergers, Eitner und Störk, diese Beobachtung nicht bestätigen können. Dann haben einzelne Autoren wie Friedemann, Bauer u. a. versucht, ob die vorausgehende Seruminjektion nicht wenigstens eine Tuberkulinempfindlichkeit im gesunden Tiere bewirke, die sich in einer Temperatursteigerung äußere. Aber Röpke & Busch, Römer & Josef, Novotny betonen mit Recht, daß die Temperatursteigerung nicht als einziges Kriterium der Ueberempfind-

lichkeit genügen dürfe; sogar die kutane Reaktion, die Helmholz benützt hat, liefert sehr unsichere Resultate; verläßlich ist allein die intrakutane Reaktion. Und keiner der Autoren (Römer & Josef, Neufeld & Dold, Novotny, Simon, Löwenstein), welche diese Methode benützt haben, hat eine Uebertragung der Empfindlichkeit für Tuberkulose auf das gesunde Tier nachweisen können, weder mit dem Serum noch mit dem Organbrei tuberkulöser Tiere, mit dem Bail, Onaka positive Resultate erzielt haben.

Deshalb müssen die Anschauungen, welche diesen Körpern eine Rolle bei der Entstehung der Tuberkuloseimmunität zuschreiben, als noch einer experimentellen Grundlage entbehrend bezeichnet werden.

Ueber die Bedeutung der von Pickert & Löwenstein gefundenen Antikutine für den natürlichen Verlauf der Tuberkulose liegen leider noch wenige Untersuchungen vor, da die Prüfung des Serums sehr viele technische Schwierigkeiten bietet. Das 2-proz. Tuberkulin-Serumgemisch muß nach 24 Stunden dauerndem Kontakt an mindestens 20 Patienten kutan verimpft werden, da ungefähr 50 Proz. der Fälle auf eine so niedrige Tuberkulinkonzentration nicht reagiert. Löwenstein hat gemeinsam mit Pickert 43 nicht mit Tuberkulin behandelte Fälle, die allen drei Stadien angehörten, auf das Vorkommen der Antikutine untersucht. In 9 Fällen waren genügend Antikörper vorhanden, um die Wirkung einer 2-proz. Tuberkulinlösung auf die Haut aufzuheben.

Höchst auffallender Weise war aber gerade in diesen 9 Fällen der Verlauf ein abnorm günstiger gewesen. Auch Hamburger hat bei einem Kinde mit ausgeheilter Tuberkulose die Antikutine im Blute vorgefunden.

Natürlich sind hier die ausgedehntesten Untersuchungen notwendig, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Antikörpergehalt des Blutserums und Heilungstendenz der Tuberkulose aufzudecken.

Die Tuberkuloseimmunität beim Menschen.

In welcher Weise unterstützen nun diese Antikörper den Organismus in seinem Kampf gegen die Tuberkelbacillen?

Bei schweren Tuberkulosen, die spontan oder durch spezifische Behandlung zum Stillstand kommen, und bei denen man im Serum Antikutine findet, stößt man häufig auf die Tatsache, daß trotz ausgedehnter anatomischer Läsion der toxische Charakter der Infektion völlig in den Hintergrund getreten ist. Es macht den Eindruck, als ob die reichlich im Sputum vorhandenen Tuberkelbacillen zu harmlosen Parasiten geworden waren, trotzdem ihre Virulenz im Tierversuch ungeschwächt erscheint. Solche Tuberkulosefälle sind eigentlich nicht mehr tuberkulös als ein Typhusbacillenträger typhös.

Berücksichtigt man weiter die in diesen Fällen spontaner Tuberkuloseheilung gewöhnliche Höhe der Tuberkulinresistenz, auf die Petruschky, Bandelier, Pickert, Möller hingewiesen haben, so wird man der Ansicht zuneigen, daß eine Immunität gegen die Gifte der Tuberkelbacillen von großer Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose sein muß.

Wir kennen ja Krankheitsbilder, bei denen trotz geringer anatomischer Ausbreitung der Tuberkulose doch der Krankheitszustand

auf eine schwere Toxinwirkung hinweist. Wir wissen ja auch, daß Millionstel Gramm von toten Tuberkelbacillen bei Tuberkulösen eine heftige Fieberreaktion auslösen können und daß diese Empfindlichkeit auch bei Anwesenheit einer sehr geringen Menge von lebenden Tuberkelbacillen geweckt wird.

Alle diese Momente sprechen dafür, daß der Mensch gegen die Gifte der Tuberkulosebacillen besonders empfindlich ist.

Hingegen scheint der Mensch den lebenden Tuberkelbacillen gegenüber doch eine bedeutende Widerstandsfähigkeit zu besitzen, wie die unzähligen täglichen Sektionsbefunde erweisen.

Wir finden oft in einer Leiche eine ganze Anzahl ausgeheilter Tuberkuloseherde.

Aber die Ausheilung solcher isolierter Tuberkuloseherde hinterläßt im Organismus keine Immunität, denn neben solchen ausgeheilten Herden findet man sehr oft, eigentlich in jedem Falle von Tuberkulosetod Erwachsener, frische Tuberkuloseherde.

Marfan hat zwar einmal die Ansicht vertreten, daß die Ausheilung einer Tuberkulose der Drüsen, der Knochen, der Haut eine Immunität gegen jede Form von Tuberkulose im Gefolge habe, aber heute wissen wir, daß eigentlich gerade das Gegenteil der Fall ist; es gibt keine isolierte Tuberkulose der Drüsen, der Knochen, sondern stets sind andere Organe, insbesondere die Lungen mitbefallen oder erkranken in der Folge. Marfan wurde durch die lange Zeit getäuscht, die oft zwischen den Erkrankungen der Drüsen und der Lunge z. B. verstreicht. Falckenberg & Löwenstein haben in einer Arbeit über die Inkubationszeit der Lungentuberkulose nachweisen können, daß die Erkrankung der Lungen oft 5—20 Jahre nach der Vereiterung der Halsdrüsen eintritt.

Diese „Heilung" ist aber keine Heilung in bakteriologischer, sondern nur in klinischer Hinsicht. Hierher gehören die Kalkherde, Schwielen oder glattwandigen Kavernen in der Lungenspitze, die hart verkästen oder verkalkten Drüsen. Aber auch in diesen Herden findet man, wie Lydia Rabinowitsch nachgewiesen hat, noch sehr häufig virulente Tuberkelbacillen. Der tuberkulöse Herd wird durch die Verkalkung rein mechanisch von der Umgebung abgeschlossen.

Hier kommt es also zur Heilung ohne Entwickelung einer Immunität.

Daß aber trotzdem eine Immunität im schwer tuberkulösen Organismus vorkommt, ergibt die tägliche Erfahrung; das Sputum z. B. passiert auf dem langen Weg von der Lunge zur Außenwelt eine Reihe von Organen, die doch nur in einem relativ geringen Prozentsatz erkranken. Die Bacillen sind bei den schweren Fällen, worauf der Chirurg König, E. Löwenstein schon lange hingewiesen haben, fast stets in der Blutbahn vorhanden und doch kommt es zu keiner Miliartuberkulose. Die Bacillen müssen sicher durch den Blutstrom in alle Organe verschleppt werden und doch entwickelt sich relativ selten eine Tuberkulose eines anderen Organes.

Insbesondere gehören hierher jene Fälle von Tuberkulose der Lunge, bei denen die Erkrankung mit sehr heftigen Allgemeinerscheinungen, Fieber, Nachtschweißen, Abmagerung, reichlichem Auswurf von vielen Bacillen einsetzt.

Dann aber verschwinden diese Erscheinungen und es tritt langsam eine Besserung ein. Die örtliche Erkrankung, die anfangs einen

progredienten Charakter zeigt, wird völlig stationär und bleibt es jahrelang, trotzdem die Patienten auch noch jahrelang Bacillen aushusten.

Bei solchen Fällen habe ich trotz einer Beobachtungsdauer bis zu 19 Jahren nie eine Disseminierung beobachtet und gerade diese Fälle sind es auch, die Antikutine im Serum aufweisen.

In diesen Fällen ist man wohl berechtigt, eine Art Immunität gegen die im Körper vorhandenen Bacillen anzunehmen.

Bei der Ausheilung eines isolierten Tuberkuloseherdes kommt es also nicht zur Entwickelung von Antikörpern oder einer Immunität.

Solange die Tuberkulose lokal bleibt, macht sie keine Allgemeinerscheinungen; es vergeht ja eine längere Zeit — beim Menschen insbesondere — bevor sich die Infektion allergisch nachweisen läßt. Aus einem tuberkulösen Herd kommen eben nur minimalste Antigenmengen zur Resorption, so kleine Mengen, daß sie selbst bei sehr langer Infektionsdauer die anderen Organe, z. B. die Haut, nur überempfindlich machen. Erst dadurch, daß größere Antigenmengen in die Zirkulation gelangen, und die Tuberkulose gewissermaßen so den Verlauf derjenigen akuten Infektionskrankheiten nachahmt, welche eine Immunität nach ihrem Abheilen hinterlassen, gelingt es, das Stadium der Ueberempfindlichkeit zu überwinden. Nur in den Fällen, in welchen die Erkrankung gleich mit heftigen Allgemeinerscheinungen, Fieber, Bacillen im Blut und im Sputum einsetzt, ist die Antigenverteilung eine derartige, daß auch die direkt von der Tuberkulose befallenen, aber überempfindlichen Organe mit dem Antigen in Reaktion treten und Antikörper produzieren können.

v. Behring hat 1903 in Kassel nachdrücklich die Anschauung vertreten, daß die Lungentuberkulose nur dort bei Erwachsenen sich entwickeln könne, wo schon in der Kindheit eine Tuberkuloseinfektion vorgelegen habe, eine Ansicht, die F. Wolf im Jahre 1892 bereits geäußert hatte.

v. Behrings Schüler Römer hat dann diese Anschauung mit einer Reihe experimenteller Tatsachen gestützt. Aber erst durch die Methoden der lokalen Tuberkulosereaktion war man in den Stand gesetzt, die Ausbreitung der Tuberkulose im Kindesalter zu studieren. Als dann die Untersuchungen von Hamburger & Monti für die Wiener Bevölkerung wirklich die enorme Häufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter aufdeckten und Nothmann, Moro, Petruschky, Mantoux die Richtigkeit dieser Angaben auch für andere Städte bestätigten, hat die Anschauung v. Behrings eine Stütze gefunden, allerdings in einer Form, die von seiner ursprünglichen Meinung abweicht.

Heute ist durch eine Reihe von Arbeiten (Hamburger und sein Schüler Pollak, Mantoux) sichergestellt, daß in einem tuberkulösen Milieu über 90 Proz. der Kinder eine positive Kutanreaktion bieten, ohne daß Jahrzehnte hindurch die Tuberkulose irgendwelche klinische Erscheinungen verursacht. Erst durch „additionelle Infektionen" (von Behring) mit großen Dosen des reinfizierenden Virus wird das Krankheitsbild der chronischen Lungentuberkulose hervorgerufen. Kleineren Dosen von Tuberkelbacillen gegenüber bewährt sich die durch die Tuberkulose im Kindesalter erworbene Immunität. Römer hat aus seinen experimentellen Beobachtungen folgende Schlüsse gezogen: „In der Kindheit stattfindende Tuberkuloseinfektionen führen, wofern sie nicht akut tödlich sind, zu einer — verglichen mit dem normalen

Organismus — erhöhten Widerstandskraft gegen die Tuberkuloseinfektion. Diese so erzeugte Immunität reicht in der Regel gegen von außen kommende Infektionen späterer Jahre aus.

Ermöglichen Umstände physiologischer oder pathologischer Art den im Körper heimischen Tuberkelbacillen eine derartige Vermehrung, daß der vorhandene Immunitätsgrad nicht mehr ausreicht, die krankmachenden Folgen einer metastatischen Reinfektion zu verhüten, so kommt es zur Entwickelung neuer Tuberkuloseherde und erneuter tuberkulöser Krankheitserscheinungen. Erfahrungsgemäß treffen diese eine erfolgreiche metastatische Reinfektion ermöglichenden Vorbedingungen für die in der Kindheit relativ schweren Infektionen ausgesetzt gewesenen Erwachsenen zu."

Daß von der Tuberkulose völlig unberührte Völkerstämme keine Immunität besitzen, sondern daß bei ihnen die Tuberkulose einen ganz anderen, mehr akuten Verlauf nimmt, haben Calmette, und in letzter Zeit Westenhöffer beschrieben. Die Tuberkulose der Erwachsenen, die in Chile viel seltener ist als bei uns, hat dort den Charakter einer akuten Infektionskrankheit und ähnelt sehr in ihrem anatomischen Bilde der Säuglingstuberkulose, indem die Neigung zur Bindegewebsentwickelung eine sehr geringe ist. Westenhöffer sagt direkt, das Sektionsbild spreche in einem Drittel der Fälle dafür, daß es sich um einen ganz akuten Verlauf gehandelt haben müsse, wie bei Menschen, „die nicht im geringsten durch vorangehende, weniger gefährliche Infektionen immunisiert sind". Auf Grund dieser Erfahrungen in Chile hat Westenhöffer vollkommen den Standpunkt v. Behrings akzeptiert. Calmette berichtet über einen sehr instruktiven Versuch: Nach Lima wurden 2000 Polynesier von einem englischen Industrieunternehmen eingeführt; innerhalb von 18 Monaten waren 80 Proz. an Tuberkulose gestorben. Hingegen gibt Scheube an, daß die Tuberkulose der Neger besonders in Uganda einen viel langsameren Verlauf nähme als bei uns.

Römer erklärt diese völlige Widerstandslosigkeit damit, daß in der Kindheit keine Infektion stattgefunden habe und daher keine Immunität vorhanden sei. Ob diese Erklärung ausreichend und richtig ist, läßt sich nicht entscheiden; derzeit besitzen wir zu wenig Kenntnis über den klinischen Verlauf und die Pathologie der Tuberkulose solcher Volksstämme.

Jedenfalls werden die Untersuchungen der nächsten Jahre über die schwebenden Fragen wichtige Aufklärungen bringen.

Die Frage, wie sich gesunde tuberkulosefreie Erwachsene gegenüber einer Infektion mit Tuberkelbacillen verhalten, läßt sich nicht leicht entscheiden, da wir nie eine bestehende Tuberkulose ausschließen können. Diese Frage könnte nur durch die genaue Analyse der Ausbreitung der Tuberkulose auf Inseln oder einzelstehenden Gehöften gelöst werden. So konnte ich z. B. in einer alleinstehenden Mühle den Zeitpunkt des Eindringens der Tuberkulose genau feststellen. Es handelte sich nur um erwachsene Personen. 6 Jahre nach dem Eintritt Tuberkulöser in den Haushalt erkrankte die erste, nach 8 Jahren die zweite Person, nach 9 Jahren die dritte und jüngste Person, die zur Zeit der Infektion im 16. Lebensjahre stand. Der Verlauf war in 2 Fällen ein langwieriger, ein Fall kam zum Exitus.

Moritz Schmidt hat seinerzeit eine Rundfrage an Kehlkopf- und Tuberkuloseärzte geschickt, ob eine Infektion im Berufe

nachweisbar wäre und keinen einzigen einwandfreien Fall herausgefunden.

Auch unter dem Heilstättenpersonal von Belzig und Beelitz habe ich in 8 Jahren keinen einzigen Fall von Hausinfektion beobachtet. Sorgo hat sogar in 12 Jahren und unter der gänzlichen Außerachtlassung von Vorsichtsmaßregeln selbst in Bauerngehöften, in denen Tuberkulöse untergebracht worden waren, keinen einzigen Fall von Infektion eruieren können. Schließlich kann man auch die in den offenen Kurorten Meran, Reichenhall, San Remo, Davos, Lippspringe gemachten Erfahrungen hier heranziehen; in diesen gewiß trotz aller Hygiene verseuchten Plätzen soll die Tuberkulosesterblichkeit der Einheimischen seit Jahren nicht gestiegen sein.

Diese Tatsachen würden wohl dafür sprechen, daß die Infektionsgefahr für den Erwachsenen nicht hoch zu veranschlagen ist; Cornet aber führte eine Reihe von Momenten an, welche die Richtigkeit der obigen statistischen Angaben sehr erschüttern.

Wie sich der Tuberkulöse gegenüber von außen eindringenden Tuberkelbacillen verhält, ist ebenfalls eine sehr schwierige Frage.

Bei den nach jeder Reinfektion stattfindenden Frühreaktionen, auf deren Mechanismus die Angaben von Kraus & Hofer vielleicht einiges Licht geworfen haben, kann es möglicherweise zu einer völligen Abtötung der Reinfektionsbacillen am Reinfektionsorte kommen; als häufigster Reinfektionsort ist beim Menschen wohl die Lunge anzunehmen. Sehr oft dürfte es aber auch an diesen Reinfektionsorten nicht zu einer Abtötung, sondern nur zu einem Latentbleiben der Bacillen kommen. Sinkt dann die Immunität oder die Widerstandskraft aus irgendeinem Grunde, so können sich die Bacillen an dieser Stelle vermehren und eine Exazerbation des tuberkulösen Prozesses hervorrufen. (Siehe die Experimente Hamburgers über Exazerbation der Tuberkulose.) Auf diese Weise könnte man sich nach Hamburger die Lungenphthise als eine Exazerbation der Tuberkulose an den Orten der Reinfektion vorstellen.

Eine auf natürlichem Wege erfolgte Reinfektion läßt sich natürlich nicht nachweisen, zumal da die verschiedenen Organsysteme (Cutis, Subcutis, Lunge) doch eine verschiedene Resistenz besitzen. Daß tuberkulöse Personen aber bei Verletzungen — durch infiziertes zerbrochenes Trinkgeschirr, Sputumflaschen — manchmal ein tuberkulöses Geschwür an der Impfstelle bekommen, habe ich gesehen, aber diese wenigen Fälle berechtigen natürlich zu gar keiner Schlußfolgerung. Ob die Leichentuberkel der Pathologen als Primäraffekt gesunder oder als Revaccinationseffekt tuberkulöser Personen zu deuten sind, läßt sich auch schwer beantworten; bedenkt man, daß es sich hier um seit langer Zeit täglich mit tuberkulösem Material hantierende Leute handelt, so dürfte man mit der Annahme eines Revaccinationseffektes nicht fehlgehen.

In jedem Falle beweisen diese Erkrankungsformen, daß beim Erwachsenen von außen eindringende Tuberkelbacillen auf energische Abwehrvorrichtungen stoßen.

Daß im Verlaufe der Tuberkulose Metastasen auftreten können, also von den eigenen Tuberkuloseherden ausgehende Infektionen, ist bekannt. Doch sind die Metastasen durchaus nicht so häufig, wie man eigentlich annehmen müßte. Wir finden sie am häufigsten in solchen Organen, die entweder schon genuin minderwertig waren,

oder in solchen, die durch irgendwelche Noxen geschädigt worden waren, z. B. durch ein Trauma, dessen Bedeutung für die Metastasierung der Tuberkulose noch lange nicht genügend gewürdigt ist; es scheint sich der Tuberkelbacillus in aus den Gefäßen getretener Lymphe oder Blute vorzüglich zu vermehren; anders könnte man sich das Auftreten von Tuberkulose in Hoden, z. B. bei klinisch sonst tuberkulosefreien Menschen, nicht erklären. In den meisten derartigen Fällen ist aber ein Trauma, insbesondere Quetschung nachweisbar.

Dann entwickelt sich die Tuberkulose gewissermaßen außerhalb der Kontinuität des Organismus und greift erst per contiguitatem auf das Nachbargewebe über.

Die Entstehung der Miliartuberkulose tritt — abgesehen von Masseneinbrüchen — in der Mehrzahl der Fälle nach meiner Ueberzeugung erst ein, wenn wiederholt der Einbruch in die Blutbahn sich vollzogen hat; man findet ja auch oft in einer Leiche mehrere Einbruchsstellen — ich selbst habe einmal 12 Einbruchsstellen konstatiert — und in fast jedem Falle Tuberkel in verschiedenen Stadien der Entwickelung. Dann ist auch der Organismus überschwemmt von Bacillen, man findet die Bacillen im Blute und in allen Organen, auch wenn makroskopisch oder histologisch keine tuberkulose Struktur vorhanden ist, der Tod erfolgt unter ähnlichen Umständen wie bei der Milzbrandinfektion.

Tuberkulinüberempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität.

Eine Reihe von Autoren betrachtet die Empfindlichkeit der Tuberkulösen gegenüber dem Tuberkulin vom teleologischen Standpunkte.

Schon v. Behring hatte in seinen Studien über „Infektion und Immunität" die Anschauung geäußert, daß der Giftempfindlichkeit bei der Abwehr einer Infektion eine große Bedeutung zukommen müsse: „Man kann sich vielleicht vorstellen, daß bei gesteigerter Giftempfindlichkeit auf die Einführung lebender Bakterien mit einer lebhafteren Lokalreaktion geantwortet wird, und das zu einer Zeit, wo die Zahl der Bakterien noch klein ist, und daß infolge der frühzeitig eingetretenen Lokalreaktion der Vermehrung der Bacillen noch besser Einhalt getan wird, als wenn die Giftempfindlichkeit gering ist."

In der Tat sprechen für die Berechtigung dieser Anschauung gewichtige Gründe:

1) Wir sehen in einem tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen die Tuberkulinempfindlichkeit, gemessen an der Intrakutanreaktion ungefähr zu derselben Zeit eintreten, zu welcher wir gewöhnlich die ersten spezifischen Veränderungen im Blute nachweisen können. Die Intrakutanreaktion gibt uns vom 16.—18. Tage an absolut verläßliche Antwort; ungefähr zur selben Zeit werden auch Antikörper (Agglutinine) im Serum nachweisbar. Allerdings muß hier hervorgehoben werden, daß nach meinen Erfahrungen die das Nichtangehen der Reinfektion verursachenden Antikörper wohl doch erst später in hinreichender Menge auftreten müssen, denn diese „Immunität" läßt sich erst 2—3 Monate nach der Infektion mit Sicherheit nachweisen.

2) Das Erlöschen der Reaktion beobachten wir in allen Zuständen, in denen der Organismus mit tuberkulösen Antigenen überschwemmt ist.

Man kann in Fällen von Miliartuberkulose, kachektischer Lungentuberkulose, Meningitis tuberculosa nur selten eine typische Tuberkulinreaktion beobachten. Das Ausbleiben der Reaktion auf Tuberkulinapplikation — sei es nun kutan oder subkutan — ist in den meisten Fällen schwerer Tuberkulose ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Allerdings haben Kraus, Löwenstein & Volk auch bei Meerschweinchen, die durch Choleragift kachektisch geworden waren, gezeigt, daß bei sehr kachektischen Individuen die Reaktionsfähigkeit der Haut überhaupt zu erlöschen pflegt, nicht bloß gegenüber Tuberkulin, sondern auch dem Diphtherietoxin gegenüber.

Es deutet dieser Befund dahin, daß das Ausbleiben der Reaktion nicht Folge einer Ueberschwemmung mit spezifischen Antigenen, sondern daß die Kachexie die nicht-spezifische Ursache ist.

3) Das Erlöschen der Reaktionsfähigkeit der Haut hat man weiters bei Krankheiten gefunden, die erfahrungsgemäß eine Verschlechterung einer bestehenden Tuberkulose im Gefolge haben, insbesondere bei den Masern und der Lungenentzündung.

Hier geht also ein Erlöschen der Reaktionsfähigkeit dem Fortschreiten der Tuberkulose voraus.

Aber beim erwachsenen Menschen sowie beim Rind liegen die Verhältnisse doch so, daß eine bestehende Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin noch immer in der Mehrzahl der Fälle eine fortschreitende Tuberkulose anzeigt.

4) Römer, Calmette haben bei ihren tuberkuloseimmunen Tieren öfters beobachtet, daß eine ausgesprochene Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin vorhanden war. Römer behauptet, daß tuberkuloseimmune Schafe schon auf 0,0001 g Tuberkulin heftig reagiert haben und ihm es nicht gelungen ist, die Behandlung fortzusetzen.

Aus dem Verhalten dieser Tiere schließt Römer, daß die Immunität gewissermaßen nur eine Funktion der Ueberempfindlichkeit sei. Und doch besagt meines Erachtens nach dieser Versuch bloß, daß ein mit Tuberkulose mehrmals infiziertes Schaf hoch tuberkulinempfindlich ist.

Auch die Versuchsresultate an Rindern sprechen dagegen, daß bei eingetretener Immunität eine Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin vorhanden ist.

Von den bovovaccinierten Rindern reagieren während des ersten Jahres, also zu der Zeit, in welcher die Immunität nach v. Behring die höchste Stufe erreicht, nur 1,5 Proz. nach Strelinger.

In einer späteren Arbeit aus dem Jahre 1908 berichtet derselbe Autor über eine zweite sehr wichtige Versuchsreihe: Von 686 bovovaccinierten Rindern haben nur 66 = 9,6 Proz. eine positive Tuberkulinreaktion gezeigt; dabei lag die Immunisierung bei den jüngsten Tieren schon $2^1/_2$ Jahre zurück.

Auch die Tuberkulinprüfungen Römers auf den Gütern des Erzherzogs Friedrich von Oesterreich sind in demselben Sinne ausgefallen.

Hier ist also eine Immunität ohne eine gleichzeitig vorhandene Ueberempfindlichkeit vorhanden. Die Ueberempfindlichkeit tritt erst später wieder in Erscheinung, wenn die Immunität im Rückgange oder im Erlöschen ist; je länger der Zeitraum zwischen Immunisierung und Tuberkulinprüfung ist, desto zahlreicher werden die positiven Reaktionen (Eber, Novak, Römer, Weber, Titze und Jörn).

Auch beim Menschen liegen die Verhältnisse doch so, daß ausgeheilte und inaktive Phthisen eine höhere Tuberkulinresistenz besitzen als frische Erkrankungen, daß wir doch die typische Ueberempfindlichkeit für ein Zeichen einer Tuberkuloseerkrankung ansehen.

Nun hat Escherich auf Grund dieser teleologischen Auffassung der Ueberempfindlichkeit bei der Tuberkulinreaktion folgerichtig für die Praxis den Schluß gezogen, daß die spezifische Behandlung darin gipfeln müsse, dieses Stadium der Tuberkulinempfindlichkeit künstlich zu unterhalten. Durch seine „anaphylaktisierende Behandlung“ mit kleinsten gleichbleibenden Dosen hat Escherich wirklich erreicht, daß tuberkulöse Kinder auf kleinste Dosen Tuberkulin (Bacillenemulsion) durch lange Zeit kräftig reagierten.

Allerdings waren die Resultate nicht sehr ermunternd, denn bei zwei auf der Klinik Escherichs behandelten Kindern sah ich im Verlaufe dieser Behandlung so viele neue Lokalisationen der Tuberkulose auftreten, wie ich es bisher noch nie gesehen hatte; es schien, wie wenn die Kinder ihrer natürlichen Widerstandskraft gegenüber den Bacillen beraubt gewesen wären.

Wenn also die künstliche Erzeugung von Ueberempfindlichkeit sich bei Tuberkulösen anscheinend nicht eignet, so wäre der Gedanke doch gerechtfertigt, dieses Verfahren zu einer spezifischen Prophylaxe auszugestalten, um bei klinisch Gesunden, aber hereditär Belasteten oder von Tuberkuloseinfektion bedrohten Individuen eine Resistenzsteigerung zu erzielen.

Citron, Hamburger haben deshalb vorgeschlagen, diese „spezifische Prophylaxe“ (Hamburger) auch in die Praxis einzuführen, und Kinder, in deren Umgebung sich ein Phthisiker befindet, entweder mit Alttuberkulin oder mit Bacillenemulsion zu immunisieren. Hamburger hat 3 Kinder, die als absolut tuberkulosefrei zu bezeichnen waren, mit verhältnismäßig großen Dosen abgetöteter Tuberkelbacillen (5 mg trocken gewogen) subkutan injiziert und keine Tuberkulinempfindlichkeit erzielen können.

„Injiziert man so große Mengen abgetöteter Tuberkelbacillen bei tuberkulosefreien Kindern, so entwickelt sich an der Injektionsstelle eine starke Infiltration und Rötung ohne jegliche Tuberkulose und das Infiltrat dauert wochenlang an, um dann endlich völlig zur Resorption zu gelangen.“

Schon aus den tierexperimentellen Tatsachen geht hervor, daß man bei der Tuberkulose mittelst abgetöteter Tuberkelbacillen ebensowenig eine Immunität bekommt wie z. B. bei der Vaccination mittelst abgetöteter Kuhpockenlymphe (Knöpfelmacher). Deshalb muß unser Streben dahin gehen, eine ähnliche glückliche Modifikation des Tuberkulosevirus zu finden, das völlig unschädlich ist, und doch einen absoluten Schutz gegen die Tuberkulose verleiht.

Literatur.

Abramowski, Lungentuberkulose und Antistreptokokkenserum. Zeitschrift f. Tuberkulose, Bd. 15, 377.

Arloing, Production expérimentale de variétés transmissibles du bacille de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. Acad. des sc., **1906**, 18. Juni.

Arloing, F., & Dufourt, A., Reinoculation de la tuberculose au cobaye. Conditions qui modifient ou troublent le résultat des expériences. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 68, 422.

Arloing, F., & Gimbert, H., Variation du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux. Compt. red. soc. Biol., T. 68, Nr. 2.

Arloing & Stazzi, Sur l'indication des voies digestives pour la recherche de l'immunisation des très jeunes ruminants. Ref. Fortschr. der Veterinärhy., **1906**, p. 190.

[1] Aronson, H., Ueber einige strittige Punkte in der Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 14.

[2] — Zur Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.

Auclair, Essais de sérotherapie expérim. antitubercul. à l'aide du sang de poules traitées. Arch. experim., **1899**.

Babes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.

Babes & Proca, Zur Serotherapie der Tuberkulose. Ebenda.

[1] Bail, Der akute Tod der Meerschweinchen an Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 9.

[2] — Ueberempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Ebenda, **1904**.

[3] — Ueber das Aggressin des Tuberkelbacillus. Ebenda, **1905**, Nr. 18.

[4] — Ueber Giftwirkung von Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen. Ebenda, **1905**, Nr. 46.

Baldwin, R., A contribution to the question of cattle immunization and the transformation of the Human into the Bovine type of tubercle bacillus. Journ. of med. res., April, p. 301; Studies from the Sar. lab., p. 113—124.

Bartel, Die Bedeutung der Lymphdrüse als Schutzorgan gegen die Tuberkuloseinfektion. Wien. klin. Wochenschr.; **1905**, Nr. 141.

Bartel, J., Ueber Tuberkuloseinfektion im Kindesalter. Wien. klin. Wochenschrift, Nr. 28.

[1] Bartel & Hartl, Ueber Immunisierungsversuche gegen Perlsucht. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, 5.

[2] — — Zur Frage der Infektionswege der Tuberkulose und der Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr., **1909**.

[1] Bartel & Neumann, Experimentaluntersuchungen über den Einfluß der organischen Substanzen auf den Gang der Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen. Ebenda, **1907**.

[2] — — Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48.

Bartel, J., Neumann, W., & Leimsner, O., Zur Frage der Einwirkung von Organen auf den Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 56, Heft 2, S. 126—143.

[1] Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 43.

[2] — Ebenda, **1905**, Nr. 3.

[3] — Neue Versuche über passive und aktive Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft zu Stuttgart vom 17.—21. September **1906**.

v. Baumgarten & Dibbelt, Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, Bd. 6, **1907**.

[1] v. Baumgarten, Dibbelt & Dold, Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen, Bd. 7, 397.

[2] — — — Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Experimentelle Untersuchungen. Bericht 4. Ebenda, Bd. 7, **1910**.

Beck, Zur Frage der säurefesten Bacillen. Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kais. Ges.-Amt. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 6.

[1] v. Behring, Tuberkulosetilgung, Milchkonservierung und Kälberaufzucht. Vortrag, gehalten am 16. März 1904 in Bonn. Milchzeitung, **1904**, S. 503.

[2] — Säuglingsmilch und Säuglingssterblichkeit. Die Therapie der Gegenwart, **1904**, S. 1.

[3] — La thérapie immunisante à Marbourg contre la tuberculose. Tuberculosis, **1906**, p. 342.

[4] — Diphtherieserum, Tetanusserum, Bovovaccin, Tulase. Deutsche Revue, Nov. **1906**, S. 145 und Behringwerkmitteilungen, Heft 1.

[5] — Ueber wissenschaftliche Vorurteile, insbesondere in Tuberkulosesachen. Ebd., S. 232 und Behringswerkmitteilungen, Heft 1.

[6] — Ueber prinzipiell verschiedene Immunisierungsmethoden für die Diphtherie und für die Tuberkulose. Behringwerksmitteilungen, Heft 1.

[7] — Tuberkulosebekämpfung. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 11.

[8] — Therapie der Gegenwart, **1907**.

[9] — Kongreß deutscher Naturforscher Cassel **1903**.

[10] v. Behring, Phthiseogenese und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 6.

Bertin & Pic, De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose. Compt. rend. soc. Biol., 1890, p. 719.

Boinet, Traitement de la tubercul. humaine par le sérum de chèvre inoculée de la tuberculine. Gaz. d. hôpit., 1895, Nr. 88.

Bouchard, Sur les prétendues vaccinations par le sang. Rev. méd., 1892.

Braunstein & Fränkel, Der gegenwärtige Stand der Serumtherapie der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1902.

Broca & Cherrin, Traitement de la tubercul. humaine par le sérum des chiens tubercul. Compt. rend. soc. Biol., Juli 1895.

Broll, R., Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Berl. tierärztl. Wochenschrift, Nr. 47, S. 916—918.

[1] Calmette, Les nouveaux procédés de diagnose précoce de l'infection tuberculeuse. Bull. méd., 24. Okt. 1908.

[2] — L'infection tuberculeuse et l'immunisation contre la tuberculose par les voies digestives. Extrait de la rev. scient., 31. Okt. 1908.

[3] — Die Tuberkuloseinfektion und die Immunisierung gegen Tuberkulose durch die Verdauungswege. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 1.

[4] — Ann. de l'inst. Pasteur, 1912.

[1] Calmette & Guérin, Sur la resorption des bacilles tuberculeux chez les Bovidés à la suite de l'injection des mélanges de sérum d'animaux hyperimmunisés et de bacilles cultivés en série sur bile de bœuf. Compt. rend. des séances de l'acad. des scienc., T. 151, Nr. 1, p. 32.

[2] — — Compt. rend. de l'acad. des scienc., 4. Juli 1910.

[3] — — Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives. Ann. de l'inst. Pasteur, 1907.

Calmette, Guérin & Breton, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye. Ann. de l'inst. Pasteur, 1907, Nr. 6.

Calmette & Massol, L., Sur la préparation de sérums riches en anticorps antituberculeux par injections répétées de tuberculines antigènes; leurs propriétés. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 48.

Charrin, Rev. de méd., 1885, p. 463.

[1] Chaussée, P., L'inhalation de matière tuberculeuse bovine produit chez le bœuf, à dose infinitésimale, de la tuberculose thoracique primitive. Compt. rend. acad. sc., T. 151, Nr. 22.

[2] — La tuberculose mesentérique occulte réalisé expérimentalement chez le chien. Rec. de méd. vét., T. 87, 574.

Christian & Rosenblatt, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 39.

Citron, Kongreß für innere Medizin, 1910. Deutsche med. Woch., 1912, Nr. 15.

Cornet, Die Tuberkulose. Wien, Hölder, 1908, 2. Aufl., siehe 1. Aufl. dieses Handbuches.

Courmont, J., & le Dor, De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solubles du bacille. Arch. de méd. expér., T. 3, 1891.

Courmont & Lesieur, Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. Compt. rend. soc. Biol., 23. Mai 1908.

Courmont & Rochaix, Essays negatives d'immunisation par voie intestinal. Compt. rend., T. 153, 1911.

Crile, Transfusion of blood, its method and its results. Ohio 1909.

Czaplewski & Roloff, Baumgartens Berichte, Bd. 2.

Dammann, Bekämpfung der Tuberkulose beim Rindvieh und hygienische Milcherzeugung. Verhandlungen der 34. und 35. Plenarsitzung des Deutschen Landwirtschaftsrats 1906 und 1907.

de la Camp, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 44.

Della Cella, Ueber das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subkutane Infektion mit Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36.

Détre-Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 9.

[1] Deycke, G., Zur Biochemie der Tuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 57, Nr. 12, S. 633.

[2] — Das Problem der Immunisierung gegen Tuberkulose im Tierreich. Aerztl. Verein Hamburg, 30. Nov. 1909; Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 52.

[1]DEYCKE, G., & MUCH, H., Entgegnung auf Löwensteins Kritik unserer Arbeit über die Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, Heft 4, S. 342—345.

[2]— — Untersuchungen über endobacilläre Eiweißkörper. Med. Klinik, **1908**, Nr. 40.

[3]— — Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 39.

[4]— — Ueber einige strittige Punkte in der Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr., Nr. 42.

[5]— — Das Problem der Immunisierung gegen Tuberkulose im Meerschweinchenversuch. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., Bd. 15, 277.

[1]DIEUDONNÉ, Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 2282.

[2]— Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 45.

DI DONNA, Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 642, **1906**.

DORRENBERG, Ueber die Aussichten der Serumtherapie der Tuberkulose. Verhandlungen deutscher Naturforscher, **1897**.

EBELING, W., Ein Beitrag zur Behringschen Bovovaccination. Med.-krit. Blätter, Bd. 1, 81.

[1]EBER, A., Die Umwandlung vom Menschen stammender Tuberkelbacillen des Typus humanus in solche des Typus bovinus. Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Arteinheit beim Menschen und beim Rinde vorkommender Tuberkelbacillen. Berl. tierärztl. Wochenschr., Nr. 15, S. 317—323.

[2]— Die Bekämpfung der Tuberkulose in den Schweinebeständen. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Heft 10, S. 321—326.

[3]— Die Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 45, Heft 9/10, S. 257—271.

ERLER, Autoserotherapie bei Bauchfelltuberkulose durch Dauerdrainage des Ascites unter die Haut. Med. Klin., Nr. 16, S. 627.

FALCKENBERG & LÖWENSTEIN, Ueber die Inkubationszeit der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 8, **1905**.

FEISTMANTEL, Die Tuberkulinreaktion. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36.

FIGARI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 430.

FINZI, G., Les divers bacilles tuberculeux, considérés comme antigènes à l'égard de sérums riches en anticorps antituberculeux. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 704.

FREY-DAVOS, Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 44.

[1]FRIEDMANN, Spontane Lungentuberkulose bei Schildkröten. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, S. 953.

[2]— Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose. Ebenda, **1904**, S. 166.

GERMANI, A., La vaccinazione nella tuberculosi. Ann. ist. Maragliano, Vol. 3, 382—388.

GHEDIN, G., Ann. d. ist. Maragliano, Vol. 3, Nr. 4.

[1]GLAESSNER, P., Das Marmorekserum bei der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Heft 5.

[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 29.

GRAMATSCHIKOFF, Baumgartens Berichte, Bd. 50, 345.

GRÜNER, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.

[1]HAMBURGER, F., & TOYOSUKU, F., Ueber Immunität tuberkulöser Tiere gegen tuberkulöse Inhalationsinfektion. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose und spez. Tuberkul.-Forsch., Bd. 18, Heft 1.

[2]— — Die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion. Wien. klinische Wochenschr., **1908**, Nr. 29.

HAMBURGER & DIEHL, Brauers Beiträge, Bd. 24, Heft 1.

[1]HAMBURGER, F., Die Tuberkulose des Kindesalters. Wien, Deuticke, **1912**.

[2]— — Ueber Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, Bd. 12.

[3]— — Die Tuberkulose als Kinderkrankheit. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 52 und **1909**, Nr. 13.

[4]— — Ueber tuberkulöse Exazerbation. Wien. klin. Wochenschr., **1911**.

HAUPTMANN, E., Antiphymatol Klimmer und Klimmersches Tuberkulosetilgungsverfahren. Tierärztl. Centralbl., Nr. 34 und 35.

[1] Hericourt & Richet, Infusion de sang du chien, son influence sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. Compt. rend. soc. Biol., **1890**, p. 325, **1891**.
[2] — — De la vaccination contre la tuberculose humaine par la tuberculose aviaire. Etud. expér. et clin. sur la tubercul., T. 3, Nr. 2, **1892**.
[3] — — Du traitement de l'infection tuberculeuse par la plasma musculaire ou zomothérapie. Compt. rend d. séanc. de l'acad. des sc., **1900**, Nr. 9.
Heymans, J. F., Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Arch. intern. de pharm. et de thér., T. 20, fasc. I—II, p. 128.
[1] Hoffa, Das Antituberkulinserum Marmoreks. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 8.
[2] — Das Marmorekserum in der Therapie der chirurgischen Tuberkulosebehandlung. Ebenda, **1906**, Nr. 44.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 10.
Hutyra, Zur Frage der Schutzimpfung von Rindern gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 11.
Jessen, F., & Rabinowitsch, Lydia, Zur Frage der Löslichkeit der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, H. 5, S. 454—457.
Kaufmann, Brauers Beiträge, Bd. 11, Heft 3.
Kleinhans, Tuberkuloseinfektion und Superinfektion. Bruns Beitr., Bd. 67.
[1] Klemperer, Ueber die Beziehungen der säurefesten Bacillen zu den echten Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, Heft 3/4.
[2] — Experimenteller Beitrag zur Tuberkulose. Ebenda, Bd. 56, Heft 3/4.
[1] Klimmer, Ein Beitrag zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. Schweizer Arch. f. Tierheilk., Bd. 62, 382.
[2] — Entgegnung auf den Artikel des Prof. Dr. Eber über das Dresdener Tuberkulose-Schutzimpfverfahren für Rinder mit Hilfe nicht-infektiöser Impfstoffe. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 46, Heft 1/2, S. 15—17.
[3] — Die Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder. Beiträge z. Klin. d. Tuberk. u. spez. Tuberk.-Forsch., Bd. 17, Heft 2.
[1] Koch, Robert, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 46a.
[2] — Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Ebd., **1891**, **Nr. 3**.
[3] — Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Ebenda, **1891**, Nr. 43.
[4] — Ueber neue Tuberkulinpräparate. Ebenda, **1897**, Nr. 14.
[5] — Ueber Agglutination von Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Ebenda, **1901**, Nr. 48.
[6] — Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht worden sind. Britischer Tuberkulosekongreß. Ebenda, **1901**, Nr. 33.
[7] — Uebertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Intern. Tuberkulosekonferenz 1902. Ebenda, **1902**, Nr. 48.
[8] — Ueber die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, Nr. 5.
[9] — Ueber den derzeitigen Stand der Tuberkulosebekämpfung. Nobel-Vorlesung, 12. XII. **1905**; Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 3.
[10] — Epidemiologie der Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, Heft 1.
Koch, Max, & Rabinowitsch, L., Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Virch. Arch., Bd. 190, Beiheft.
[1] Köhler, F., Erfolgkontrollen bei Behandlung der Lungentuberkulose mit Serum Marmorek. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Heft 6.
[2] — Uebersicht über die Tuberkulosearbeiten der letzten Jahre. Klin. Jahrbuch, Erg.-Bd., **1910**.
[3] — Ref. Intern. Centralbl. f. Tuberkulose, **1906**, Nr. 2 und Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 13.
Kraus & Gross, Ueber experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 67, **1908**.
Kraus & Hofer, Ueber Auflösung von Tuberkelbacillen im Peritoneum gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26.
[1] Kraus & Volk, Ueber Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, Beiheft, S. 180*—183*.
[2] — — Ueber eine besondere Wirkung der Extrakte tuberkulöser Organe des Meerschweinchens. Wien. klin. Wochenschr., 23. Jahrg., Nr. 8, S. 289.

[3]Kraus & Volk, Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wien. klin. Woch., Nr. 19, S. 699.
[4]— — Ueber die Spezifität der Frühreaktion und über deren diagnostischen Wert zur Bestimmung der Provenienz tuberkulöser Infektionen. Vortrag, gehalten in d. Ges. f. Kinderheilk. in Wien (3. Febr.).
Kraus, Löwenstein & Volk, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 48.
Kretz, Ueber Phthiseogenese. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 12.
[1]Kruse, Zur experimentellen Tuberkulose des Auges. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 34.
[2]— Tuberkulinversuche am Auge. Ebenda, **1911**, Nr. 46.
[3]— Tuberkulinversuche am Auge. Ebenda, **1912**, Nr. 17.
[4]— Immunisierungsversuche. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, H. 4.
Lannelongue, Achard & Gaillard, Compt. rend. soc. Biol., **1907**.
Leber, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der biologischen Vorgänge bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, Nr. 3.
Lenzmann, 2. Beiheft von Med. Klinik, **1909**.
Lewandowski, Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Arch. f. Derm., Bd. 98, H. 2/3.
Levy, Abschwächung und Unschädlichmachung der Tuberkelbacillen durch Glyzerin und durch Zuckeragar. Immunisierungsversuche vermittels der so abgeschwächten Bacillen. Med. Klinik, **1905**.
[1]Levy, Blumenthal & Marxer, Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper. Immunisierung gegen Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
[2]— — — Ueber die bakterizide Wirkung des Zuckers. Med. Klinik, **1906**.
[3]— — — Abschwächung bzw. Abtötung von Tuberkelbacillen mittels chemisch indifferenter Körper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
[4]— — — Experimentelle Untersuchungen über Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 35 und Centralbl. f. Bakt., Bd. 47.
[1]Levy & Krencker, Ueber die bakterizide Wirkung des Glyzerins. Hyg. Rundschau, **1908**, S. 323.
[2]— — Ueber die Erzeugung von tuberkulösen Lungenkavernen im Tierexperiment und deren Bedeutung. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 51.
[1]Lignières, Sur la vaccination anti-tuberculeuse des bovidés. Bull. centr. de méd. vétér., **1905**, Nr. 30.
[2]— Sur la vaccination anti-tuberculeuse des bovidés. II. Mémoire. Ibid., T. 2, Nr. 28, **1907**.
[3]— Les defaillances de la tuberculine. Bericht des Landwirtschaftl. Ministeriums in Argentinien, **1909**.
[4]— Les réactions locales. Ibid.
[5]— Le diagnostic de la tuberculose. Ibid.
Livierato, S., Weiteres über den Einfluß, welchen die Extrakte vom Lymphgewebe auf die Evolution der experimentellen Tuberkulose ausüben. — Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Extrakte von normalen, skrofulösen und tuberkulösen Lymphdrüsen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, H. 4, S. 332—337.
[1]Löwenstein, E., Ueber Septikämie bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 7, **1905**.
[2]— Zur angeblichen Auflösung der Tuberkelbacillen durch Cholin und Neurin. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, H. 5, S. 541—543.
[3]— Der gegenwärtige Stand der Forschungsergebnisse über Tuberkuloseimmunität. Tuberculosis, **1906**.
[4]— Ueber den Verlauf der Iristuberkulose unter dem Einflusse der streng spezifischen Behandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 10, **1906**.
[5]— Eiterzellen und Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, **1905**; Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1.
[6]— Ueber Antikörper bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15.
Libbertz & Ruppel, Ueber die Immunisierung mit Schildkrötentuberkulosebacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 46.
Lichtenstein, H., Die Behandlung der Tuberkulose mittels natürlichen menschlichen Serums. Med. Klinik, Nr. 24, S. 945.
[1]Mafucci & di Vestea, Experimentelle Untersuchungen über die Serumtherapie bei der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., **1896**, H. 6/7.
[2]— — Weitere experimentelle Untersuchungen etc. Ebenda, Bd. 23, **1899**.
Maksutow, Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose mittels Tuberkeltoxin. Centralbl. f. Bakt., **1897**.

Manfredi & Frisco, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 34.
[1] Maragliano, Die spezifische Therapie und die Vaccination der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, S. 603.
[2] — Die Tuberculosis, 1906. Ann. des Institutes Maragliano.
Marfan, Arch. génér. de méd., **1885**, **1886**.
[1] Marmorek, Antituberkuloseserum und -vaccin. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 48.
[2] — Klinische Resultate des Antituberkuloseserums. Med. Klinik, **1906**, Nr. 3.
[3] — Weitere Untersuchungen über den Tuberkelbacillus und das Tuberkuloseserum. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
Marxer, Experimentelle Tuberkulosestudien. Zeitschr. f. Immunitätsf., I, Bd. 10, II, Bd. 11, **1911**, III, IV, Bd. 12, **1912**.
Marzagalli, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 36, 617.
Metalnikoff, Die Tuberkulose bei der Bienenmotte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
Meyer, Fr., Ueber sensibilisierte Tuberkelbacillen-Emulsion (Tuberkulose-Serovaccin). Berl. klin. Wochenschr., Nr. 20, S. 926.
Mirgoli, Tuberkulosekongreß Neapel **1900**.
[1] Möller, A., Jahresberichte der Heilstätte Belzig, **1900—1905**.
[2] — Ueber aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, **1904**.
[3] — Handbuch der Therapie der chronischen Lungenschwindsucht. Wiesbaden **1903**.
Monod, Ref. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 10, **1907**.
[1] Moussu & Goupil, Action du chlore sur le bacille tuberculeux. Compt. rend. de l'acad. d. sc., T. 145, **1907**.
[2] — — Sur l'action immunisante des derivés bacillaires chlorés. Semaine méd., **1908**, Nr. 29.
Münch, W., Ist eine Auflösung der Fettwachssubstanzen des Tuberkelbacillus durch fermentative Prozesse wahrscheinlich? Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Nr. 5.
Much, H., Ueber die Auflösbarkeit von Tuberkelbacillen durch Neurin und Cholin. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 20, S. 1093; Sitz.-Prot. d. Biol. Abt. d. Aerztl. Ver. Hamburg.
Neufeld, Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 37.
Niemann, Ueber Tuberkuloseheilserum. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 3.
Noguchi, Ueber die Einwirkung von Seife auf die Lebensfähigkeit und immunisierenden Eigenschaften des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, H. 1.
Nowak & Ranzel, Beiträge zur Kenntnis der Placentartuberkulose. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 67.
Orth & Rabinowitsch, Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose Virch. Arch., Bd. 190, **1907**.
Paquin, Antituberclesesrum. Med. Rev., **1895**.
Paterson, A method of producing immunity against tuberculous infection. Lancet, **1897**, Vol. 2.
Pawlowsky, A., Ueber die Immunisierung gegen Tuberkulose und über die Serumtherapie bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, **1911**.
Petruschky, Mikrobiologentagung, Berlin **1912**.
Pfeiffer & Trunk, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 11, H. 4.
Pinard, Hundeserum bei neugeborenen tuberkulösen Kindern. Ann. de Gyn., 1891.
Pollak, Das Kind im tuberkulösen Milieu. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 19.
Prioleau, Antitubercle serum Paquins in tuberculosis. Journ. of Americ. med. Associat., **1898**.
[1] Rabinowitsch, Untersuchungen über die Tuberkulose der Menschen und Tiere. Festschr. f. Orth, Berlin 1906.
[2] — siehe Orth & Rabinowitsch.
[3] — siehe Beck & Rabinowitsch.
[4] — siehe Jessen & Rabinowitsch.
[5] — siehe Koch & Rabinowitsch.

[1]Rappin, Vaccination des bovidés contre la tuberculose. Compt. rend. soc. Biol., T. 67.

[2]— Vaccination antituberculeuse des bovidés. Compt. rend. de l'acad. des scienc., T. 149, 1909.

Redou & Chenot, Sérothérapie chez la tuberculose. Compt. rend. soc. Biol., 1895, p. 493.

[1]Römer, Ueberempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Sitzungsber. d. ärztl. Vereins zu Marburg, 19. Mai 1908.

[2]— Spezifische Ueberempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 6, Heft 2.

[3]— Demonstration tuberkuloseimmunisierter Meerschweinchen. Sitzungsber. d. ärztl. Vereins zu Marburg, 22. Juli 1908.

[4]— Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 13, Heft 1.

[5]— Ueber experimentelle kavernöse Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Heft 18.

[6]— Ueber Tuberkuloseimmunität. Sitzungsber. des ärztl. Vereins zu Marburg, 21. Mai 1909.

[7]— Experimentell-kritische Untersuchungen zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschr. f. Infektionskrankh. usw. der Haustiere, Bd. 6, Heft 6, 1909.

[8]— Tuberkuloseimmunität. Hamburg. med.-krit. Mitteil., Bd. 1, H. 1, 1910.

[9]— Kindheitinfektion und Schwindsuchtsproblem im Lichte der Immunitätswissenschaft. Tuberkulosis, Bd. 4, 1910.

[10]— Diskussion am Mikrobiologentag, Berlin 1912. Brauers Beiträge, Bd. 22.

[1]Römer & Joseph, Experimentelle Tuberkulosestudien. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 17.

[2]— — Experimentelle Tuberkulosestudien. Brauers Beiträge, Bd. 17.

Rosenau & Anderson, The influence of the injection of dead tubercle bacilles. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, Nr. 3, 1909.

[1]Ruppel, W. G., Ueber die Immunisierung von Tieren gegen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 57. Jahrg., Nr. 46, S. 2393.

[2]— Ueber Tuberkuloseserum und Tuberkulose-Serovaccin. Vortrag, gehalten auf dem 27. Kongreß für innere Medizin zu Wiesbaden. Berl. tierärztl. Wochenschr., Nr. 25, S. 495—496.

Ruppel, W. G., & Rickmann, W., Ueber Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 6, Heft 2/3, S. 344—389.

Sata, Immunisierung, Ueberempfindlichkeit und Antikörperbildung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 18, Heft 1, 1911.

Sieber, N., & Metalnikoff, S., Zur Frage der Bakteriolyse der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, Heft 4, S. 349—352.

Schieck, Ueber experimentelle Iris- und Chorioidtuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 16.

Schnöller, Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 34.

Schröder, G., Brauers Beiträge, Bd. 19.

Schroeder, E. C., & Mohler, J. R., Immunisation of cattle against tuberculosis. Amer. vet. rev., Vol. 38, Nr. 2, p. 161—183.

de Schweinitz, The attenuated tuberclebacillus and its use in producing immunity. Med. news, Dez. 1894.

de Schweinitz & Dorset, Some products of the tuberclebacillus and the treatment of experimental tuberculosis with antitox. serum. Centralbl. f. Bakt.

Sokolowski & Dembrinski, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 13.

Strauss, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.

Titze, V. O., Zur Epidemiologie der Rindertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, Beiheft, S. 191*.

Trudeau & Baldwin, Experimental studies on the preparation and effects of antitoxin for tuberculosis. Amer. journ. for med. scienc., Vol. 116, 1898.

Trudeau, The effect of the administration of preparations of tuberculous lymph glands on experimental tuberculosis. Journ. of med. res., April 1910.

Ullmann, Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 22 und Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 12, Heft 1.

[1]Vallée, H., & Finzi, G., Sur le précipito-diagnostic de la tuberculose et les propriétés du sérum du cheval hyperimmun contre cette injection. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 259.

[2]— — Sur les vaccinations anituberculeuses. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., 1906, p. 407.

[3] Vallée, H., & Finzi, G., Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Ann. inst. Past., **1909**.
[4] — — Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. II. Mémoire. Ibid., Sept. **1909**.
Viquerat, Zur Gewinnung von Antituberkulin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.
Webb & Williams, Immunity by production by inoculation of increasing numbers of bacteria beginning with one living organisme. Journ. of med. res., Vol. 20, **1909**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44.
Weber & Titze, Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. I. Mitteilung. Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1907**, Heft 7.
[1] Weleminsky, Lungentuberkulose und Fütterungsinfektion. Berl. klin. Wochenschrift, **1903**, Nr. 37.
[2] — Zur Pathogenese der Lungentuberkulose. Ebenda, **1905**, Nr. 24 und 31/32.
[3] — Der Gang von Infektionen in den Lymphbahnen. Ebenda, **1907**, Nr. 10.
[4] — Ueber die Bildung von Eiweiß und Mucin durch Tuberkelbacillen. Ebenda, **1912**, Nr. 28.
[1] Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose. Beiträge z. Klin. d. Tuberkulose, Bd. 9.
[2] — Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. Stubers Verlag, Würzburg **1909**.
[1] Zeuner, Neue Ziele der spezifischen Tuberkulosebehandlung. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15.
[2] — Spezifische Behandlung bei experimenteller Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50.
[3] — Zur Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54.
Zwick, Ueber die Beziehungen zwischen Säugetier- und Hühnertuberkulose, insbesondere über das Vorkommen von Hühnertuberkelbacillen beim Pferd. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, Beiheft, S. 190*.

X.

Die Tuberkulinimpfung bei Haustieren und die Schutzimpfung gegen die Rindertuberkulose.

Von

Prof. Dr. **W. Zwick** und Dr. med. vet. **C. Titze**
in Berlin-Lichterfelde.

A. Die Tuberkulinimpfung bei Haustieren.

I. Geschichtlicher Teil.

1. R. Kochs Alttuberkulin.

Das Tuberkulin wurde im Jahre 1890 von R. Koch als Heilmittel gegen die Tuberkulose und zugleich als Hilfsmittel zur Erkennung dieser Krankheit hergestellt.

Während in der Menschenmedizin nach der kurzen Zeit der überschwenglichen Begeisterung für das Tuberkulin bekanntlich bald ein gewaltiger Rückschlag eintrat, hat sich das Tuberkulin in der Tiermedizin in stetig fortschreitender Weise eine Stellung erobert, weil die Tierärzte von vornherein seine Brauchbarkeit für die Feststellung der Tuberkulose in den Vordergrund rückten und einen etwaigen Heilwert des Präparates zunächst unbeachtet ließen.

Die ersten Versuche über die Brauchbarkeit des Tuberkulins zur Feststellung der Rindertuberkulose stammen aus den Jahren 1890 und 1891. So hat Gutmann im Veterinärinstitut zu Dorpat das Kochsche Mittel an 3 tuberkulösen Kühen und 2 gesunden Stieren (0,2 und 0,3 ccm) mit Erfolg geprüft. A. Sticker spritzte 4 tuberkuloseverdächtige Kühe mit je 1 ccm Tuberkulin. In beiden Fällen war das Ergebnis günstig.

Weitere Untersuchungen liegen vor von Delvos, Heine, Lothes, Gensert und Schwarz.

Auf diese ersten bescheidenen Versuche folgte die auf Veranlassung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes von Röckl, Schütz und Lydtin durchgeführte systematische Untersuchung, bei der insgesamt 133 Rinder mit Tuberkulin behandelt worden sind. Von 80 reagierenden Rindern wurden 67 = 83,7 Proz. nach der Schlachtung als tuberkulös befunden; von 53 nicht reagierenden Tieren waren 5 tuberkulös. Erwägt man indessen, daß 4 tuberkulös befundene Rinder, die nicht reagierten, schon vor der Einspritzung des Tuberkulins eine krankhaft erhöhte Körperwärme gezeigt hatten, so kann man bei diesen 4 nicht reagierenden Tieren die Reaktion auf Tuberkulin nicht als völlig negativ bezeichnen. Die Verfasser kommen zu folgenden Schlußsätzen: „Das Tuberkulin hat sich in den betreffenden Fällen nicht allein bei den der Tuberkulose mehr oder

minder verdächtigen, sondern auch bei solchen Tieren als diagnostisch brauchbar erwiesen, die dem äußeren Anscheine nach als vollständig gesund gelten mußten.

Es hat sich ferner als besonders feines Reagens bei Tieren gezeigt, die nur mit vereinzelten Tuberkeln behaftet waren, welche bei der gewöhnlichen Art der Untersuchung von Schlachttieren häufig übersehen werden.

Als Dosis haben sich 0,5 ccm Tuberkulin ausreichend und zweckmäßig erwiesen.

Bei kleineren Dosen ist die Reaktion im allgemeinen eine geringere gewesen, desgleichen bei einer zweiten Einspritzung, die eine Woche nach der ersten erfolgte.

Ein bemerkenswerter Einfluß des Alters, Geschlechts oder Körpergewichts auf die Höhe der Reaktion hat sich bei den Versuchen nicht ergeben.

Eine Schädigung der Tiere durch Tuberkulin ist bei ein- oder zweimaliger Anwendung von 0,5 ccm, und wenn die zweite Einspritzung eine Woche nach der ersten erfolgte, nicht eingetreten. Dagegen hat infolge der häufigen Beunruhigung der Tiere während der Versuchstage, ferner durch das Fieber und die verringerte Futteraufnahme während der Reaktionsstunden ein Ausfall in der Milchmenge stattgefunden. Die Steigerung der Körperwärme erreichte ihren höchsten Stand am häufigsten etwa 15 Stunden nach der Einspritzung, wenn diese am Abend vorgenommen wurde, weniger häufig nach 14 und 16, noch seltener nach 11—13 Stunden.

Von nicht tuberkulösen Tieren haben solche, die mit Lungengeschwür, Abszessen in der Leber, verkästen Echinokokken, Euterentzündungen und Aktinomykose, ferner solche, die mit Schwellung von Darmdrüsen und Lungenemphysem behaftet waren, auf die Einspritzung von Tuberkulin reagiert.

Am sichersten gestattet die eintretende Reaktion einen Rückschluß auf das Vorhandensein von Tuberkeln, wenn die Steigerung der Körperwärme mindestens 1° C und die höchste Temperatur mindestens 40° C beträgt. Tiere, welche an sich schon hohe Körperwärme haben, sind für die Anwendung des Tuberkulins wenig, solche mit 39,5° C und darüber anscheinend überhaupt nicht geeignet."

Im Jahre 1891 veröffentlichte B. Bang eine größere Arbeit über die Bedeutung des Kochschen Mittels für die Diagnose der Tuberkulose bei Rindern und Schweinen. Er kam zu dem Schlusse, daß das Mittel ein wirklich feines Reagens für die Tuberkulose des Rindviehs sei, indem es typische Reaktion in solchen Fällen hervorgerufen habe, in denen die Krankheit geringfügig war und unmöglich auf irgendeine andere Weise nachweisbar gewesen wäre. Den gleichen Wert wie für die Diagnose der Tuberkulose des Rindes scheine das Tuberkulin für die des Schweines zu haben. Immerhin dürfe die Frage nicht außer acht gelassen werden, ob das Mittel nicht auf die vorhandene Tuberkulose verschlimmernd einwirken könne. Bisher sei solches jedoch nur bei vorgeschrittener Tuberkulose wahrscheinlich gemacht.

Die Versuche mit Tuberkulin aus den Jahren 1890 und 1891 bis zum 1. Februar 1892 sind von A. Eber zusammengestellt worden. Bis dahin haben 25 Tierärzte 247 Rinder mit Tuberkulin geprüft. In 134 Fällen reagierten die Versuchstiere mit deutlichem Fieber, in 113 Fällen trat eine Reaktion nicht ein. Von den 134 Versuchstieren mit deutlicher Reaktion erwiesen sich nach der Schlachtung 115 = 85,82 Proz. als tuberkulös, 19 = 14,18 Proz. als nicht tuberkulös.

Von den 113 nicht reagierenden Rindern waren 101 = 89,38 Proz. nach der Schlachtung frei von Tuberkulose, 12 = 10,62 Proz. waren mit Tuberkulose behaftet.

Ueber die Ausführung der Impfung machte A. Eber damals folgende Angaben:

„Als Dosis dürften sich bei mittelgroßen Tieren 0,4—0,5 ccm Tuberkulin, verdünnt mit der 9—10-fachen Menge $^1/_2$-proz. Karbolwassers, als Injektionsstelle die Seitenteile des Halses, und als Injektionszeit die frühen Morgen- oder späten Abendstunden am meisten empfehlen. Die charakteristische Reaktion trat meist in der 6.—18. Stunde nach der Injektion ein und pflegte 3—12 Stunden, bisweilen noch länger anzuhalten. Die Messungen müssen in den ersten sechs Stunden 1—2-stündlich, von der 6. Stunde an bis zur 18. Stunde aber stündlich vorgenommen werden."

In einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1895, die alle bis zu diesem Zeitpunkte veröffentlichten, durch Sektion kontrollierten Impfversuche umfaßt,

konnte A. Eber unter 563 Fällen 489 = 86,86 Proz. zählen, in denen die auf Grund des Ausfalls der Tuberkulinimpfung gestellte Diagnose sich als richtig erwies; 74mal = 13,14 Proz. bestätigte die Sektion die mit Hilfe des Tuberkulins gestellte Diagnose nicht.

2. Das Tuberkulin im Kampfe gegen die Tuberkulose der Rinder.

A. Eber gibt an der Hand eines in der Praxis ausgeführten Versuches an, wie man mit Hilfe des Tuberkulins die Tuberkulose der Rinder wirksam bekämpfen kann. Auf Grund der Impfergebnisse wurde der ganze Rindviehbestand eines Rittergutes in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe A umfaßte diejenigen Rinder, die keine Reaktion gezeigt hatten.

Gruppe B umfaßte diejenigen Rinder, die zwar eine typische Reaktion, aber sonst keine auf Tuberkulose deutenden Erscheinungen, insbesondere keinen Husten und keine Schwellungen der supramammären Lymphdrüsen aufwiesen.

Gruppe C umfaßte diejenigen Rinder, welche zwar eine typische Reaktion, aber im übrigen, außer geringgradigem Husten, keine Erscheinungen der Tuberkulose bekundeten.

Gruppe D enthielt die Rinder, die auf Tuberkulin reagiert hatten, und klinisch erkennbare Tuberkulose aufwiesen.

Eber will nun, daß sämtliche 4 Gruppen nach Möglichkeit getrennt bzw. in besonderen Stallungen aufgestellt werden. Zur Nachzucht sollen der Regel nach nur Kälber von Rindern der Gruppe A und nur ausnahmsweise auch solche der Gruppe B verwandt werden.

Die Tiere der Gruppe D will er unter allen Umständen von den übrigen getrennt aufstellen und so schnell, als es die wirtschaftlichen Verhältnisse irgend gestatten, ausmerzen.

Im Jahre 1896 berichtete Bang über die Erfolge mit seinem Tilgungsverfahren der Tuberkulose der Rinder, das sich ebenfalls auf die Verwendung des Tuberkulins gründet. Es besteht im wesentlichen in der Absonderung der reagierenden Tiere von den nicht reagierenden, in der Abschlachtung der offenbar erkrankten Tiere, in der Vermeidung der Ansteckung der Kälber durch die Milch (Milch kochen) und der Desinfektion des Stalles der gesunden Tiere. Die gesunde Abteilung der Tiere soll zweimal jährlich mit Tuberkulin geimpft werden.

3. Weitere Versuche mit Tuberkulin.

Hess beobachtete, daß die Rinder, die klinisch die geringsten Erscheinungen zeigten, die stärkste Reaktion aufwiesen, während bei abgemagerten und bei solchen Tieren, die an generalisierter oder alter Tuberkulose litten, die Reaktion oft ausblieb. Hess empfiehlt die Tuberkulinprobe nicht, denn 6 seiner Versuchsrinder starben nach der Injektion an akuter Miliartuberkulose. Er und Guillebeau glauben, daß latente Tuberkulose durch Tuberkulin aufgeweckt werden könne. Weiter beobachtete er auch bei Aktinomycosis eine leichte Temperatursteigerung.

Allgemeine Anerkennung fand das Tuberkulin als Diagnostikum durch die Resolution des 6. internationalen tierärztlichen Kongresses zu Bern im Jahre 1895. Auf diesem Kongreß wurde der folgende Antrag Bang-Nocard angenommen:

„Das Tuberkulin ist ein sehr schätzenswertes Diagnostikum und kann die größten Dienste im Kampfe gegen die Tuberkulose leisten. Es liegt kein Grund vor, aus Furcht vor einer Verschlimmerung der vorhandenen Krankheit vor seiner allgemeinen Anwendung zu warnen.“

Nach den bisher erwähnten Veröffentlichungen hatte es den Anschein, als ob man bei der Tuberkulinprobe auch bei sorgfältigster Durchführung immer noch mit einem ziemlich hohen Prozentsatze von Fehldiagnosen zu rechnen habe (11—16 Proz.) Wesentlich günstiger stellte sich jedoch der Prozentsatz bei 515 durch Sektion kontrollierten Impfversuchen, über die Bang 1896 berichtet. Die Zahl der Fehldiagnosen betrug insgesamt nur 50 = 9,7 Proz. der Fälle. Im Jahre 1897 hat Voges alle veröffentlichten, durch Sektion kontrollierten Tuberkulinversuche zusammengestellt. Unter 7327 Fällen zählte Voges nur noch 204 = 2,78 Proz. Fehldiagnosen.

Mohler urteilt über den Wert der subkutanen Tuberkulinprobe folgendermaßen: Die subkutane Tuberkulinprobe ermöglicht eine sichere Diagnose in reichlich 97 Proz. der Fälle. Von den in den Jahren 1893—1908 in den Vereinigten Staaten bei 24 784 Rindern erhaltenen Reaktionen wurden bei der Schlachtung 24 387 Fälle = 98,13 Proz. bestätigt. Das Tuberkulin ist daher ein äußerst wichtiges Hilfsmittel bei der Tilgung der Rindertuberkulose.

Kitt und Malm haben das Tuberkulin intravenös eingespritzt, wodurch eine schnelle Reaktion erzielt wurde, die bereits nach 5—9 Stunden eintrat.

Nach der dänischen Vorschrift soll die Temperatur zum ersten Male neun Stunden nach der Einspritzung und weiterhin alle 2—3 Stunden gemessen werden bei einer Gesamtdauer der Temperaturbeobachtung von 24 Stunden.

4. Die Normen für eine Reaktion.

Naturgemäß läßt sich nicht scharf angeben, bis zu welchem Grade nach der Tuberkulineinspritzung Temperatursteigerungen eintreten dürfen, ohne daß man berechtigt ist, sie als Ausdruck einer spezifischen Reaktion anzusehen. Deshalb herrscht in der Bewertung der Temperaturdifferenzen unter den Autoren auch keine völlige Uebereinstimmung, wie aus nachstehendem hervorgeht.

Nocard betrachtet eine Steigerung um 1,5° C als klare Reaktion, um 0,9° bis 1,4° als zweifelhaft und unter 0,9° als belanglos. In Belgien werden nach dem Tuberkulose-Erlaß vom 31. Okt. 1895 Rinder mit 1,4° Differenz als tuberkulös und solche mit 0,8—1,4° als verdächtig von der Einfuhr ausgeschlossen.

Ostertag führt aus, es würden nicht alle Tuberkulosefälle ermittelt, wenn als Beweis des Vorhandenseins der Tuberkulose eine Temperaturdifferenz von 1,5° C angenommen werde. Die obere Grenze der normalen Körpertemperatur beim Kalbe innerhalb der ersten 6 Lebensmonate überschreite nicht 40°, beim älteren Rinde nicht 39,5°. Es sollten alle diejenigen Rinder als tuberkuloseverdächtig angesehen werden, bei denen nach der Einspritzung der vorgeschriebenen Tuberkulinmenge die innere Körpertemperatur über 39,5° beim älteren Rind. und über 40° beim Kalb ansteigt, ferner diejenigen, bei denen die höchste nach der Impfung ermittelte Temperatur um mindestens 0,5° höher ist als die höchste vor der Impfung ermittelte.

Hutyra gibt als positive Reaktion an für Rinder im Alter von über $1/2$ Jahre:

1) Eine Steigerung der Temperatur von 1,5° C und mehr oder über 40° C, wenn die Differenz mindestens 0,5° C beträgt.

2) Eine Steigerung der Temperatur von 1—1,4° C mit organischer Reaktion; dagegen liegt nach Hutyra kein Grund zur Annahme von Tuberkulose vor, wenn die Temperatur höchstens um 1,4° gestiegen ist, 39,5° jedoch nicht überschritten hat und gleichzeitig auch keine organische Reaktion zu beobachten war, vorausgesetzt, daß die systematisch durchgeführte Untersuchung der betreffenden Tiere keine pathologischen Veränderungen erkennen läßt, die auf das Vorhandensein von Tuberkulose Verdacht erwecken könnten.

Bei Kälbern unter 6 Monaten ist nur ein Ansteigen der Temperatur über 40,5° als positive Tuberkulinreaktion anzusehen.

Johne weist wiederholt darauf hin, daß man nicht auf ein Fehlergebnis schließen dürfte, wenn man nach positiver Tuberkulinreaktion keine tuberkulöse Herderkrankung nachweisen könne.

Lanzilotti-Buonsanti führt die Fehlergebnisse durch das Ausbleiben der Reaktion bei den geimpften Rindern zurück auf: 1) hochgradige Tuberkulose, 2) Verkalkung der Tuberkel, 3) jugendliches Alter unter 1 Jahr, 4) eine vorhergehende Tuberkulininjektion innerhalb der letzten 25—30 Tage, 5) Temperaturdifferenzen, die durch äußere Umstände, z. B. Eisenbahnbeförderungen, vor der Impfung hervorgerufen werden.

Die Verabreichung von Salizylsäure oder Antifebrin einige Tage vor der Injektion soll die Tuberkulinreaktion verhindern.

Die von A. Eber aufgestellten Normen finden sich auf Seite 716.

5. Die Tuberkulinreaktion bei vortuberkulinisierten Rindern.

Schon Röckl, Schütz und Lydtin machten bei ihren Tuberkulinversuchen an Rindern die Beobachtung, daß die Reaktion nach einer zweiten, eine Woche nach der ersten ausgeführten Tuberkulineinspritzung schwächer sei als bei der ersten. Seitdem wurde die Beeinflussung durch vorhergehende Prüfungen mit Tuberkulin öfters erörtert.

Die ersten mit dieser Frage sich näher beschäftigenden Versuche haben Siedamgrotzky und Johne an 7 Rindern angestellt. Sie kamen zu dem Schluß, daß bei wiederholten Tuberkulineinspritzungen in Zwischenräumen von 4 bis 5 Tagen die Temperatursteigerung beim Vorhandensein von Tuberkulose vereinzelt nicht, in der Regel aber abgeschwächt hervorträte.

Bartels gibt an, daß das Ausbleiben der Reaktion nach einer kurz vorher ausgeführten ersten Injektion nicht so konstant sei, wie man gewöhnlich annehme, da von 768 Ochsen mit Reaktion nach 8 Tagen 165 wieder reagierten.

Witt tritt dieser Ansicht entgegen, weil von 10 zum zweiten Male geimpften Tieren nur ein einziges wieder reagierte.

A. Eber stellte über die Angewöhnung an das Tuberkulin Versuche an 19 Rindern an, die auf die erste Probe (0,5 ccm Tuberkulin) reagiert hatten. Nach 48 Stunden erhielten diese Tiere eine zweite Einspritzung mit der gleichen Dosis (0,5 ccm). 14 Rinder = 74 Proz. reagierten hierauf, während 5 Tiere = 26 Proz. nur Temperaturerhöhungen bis 39,5° C zeigten.

Nach Nocard reagieren bei Wiederholung der Tuberkulinprobe 24—48 Stunden nach der ersten Prüfung nur etwa 1/5, nach 8 Tagen 1/2, nach 14 Tagen 2/3 der Tiere. Um bei allen Tieren eine zweite Reaktion mit derselben Dosis Tuberkulin zu erhalten, bedürfe es einer Zwischenzeit von 25—30 Tagen.

Vallée ließ einer ersten Tuberkulinprobe nach 36 bzw. 48 Stunden eine zweite folgen, bei der er die doppelte Dosis des bei der ersten Injektion angewandten Tuberkulins einspritzte. Er erreichte dadurch, daß sämtliche Tiere auf die zweite Tuberkulineinspritzung wieder eindeutig reagierten.

Stubbé & Mullie führten Versuche an 63 Rindern aus, die bei der ersten Tuberkulinprobe reagiert hatten. Auf die zweite, 2 bezw. 3 Tage nach der ersten Injektion ausgeführte Tuberkulineinspritzung reagierten nur 37 Stück = 56,8 Proz. Die Tuberkulindosis bei der zweiten Einspritzung war doppelt so groß wie bei der ersten.

Reeser zieht aus Versuchen an 8 Rindern folgende Schlüsse: In der Regel kann man einige Tage nach der gewöhnlichen Tuberkulineinspritzung durch Injektion einer zweiten erhöhten Dosis (1,0 ccm) wieder eine Reaktion verursachen. Man kann dieselbe aber nicht konstant hervorrufen. Die zweite Reaktion tritt meist schneller als die erste ein und ist etwas schwächer. Sie ist unabhängig von der größeren Dosis, denn bei einem Rinde wurde zweimal dieselbe Dosis von 1 g eingespritzt und beidemal stellten sich Reaktionserscheinungen ein.

Lüders stellte Versuche über die Gewöhnung an das Tuberkulin an 284 Rindern an. Er kommt zu folgenden Schlüssen: Um bei vorgeimpften Rindern nach kurzer Zeit in allen Fällen wieder eine Reaktion zu erhalten, ist die Verwendung einer verstärkten Tuberkulindosis notwendig. Nach Anwendung einer Tuberkulindosis von 2 ccm für die Nachimpfung ist schon nach 5 Tagen bei allen vorgeimpften Tieren mit Sicherheit eine zweite deutliche Reaktion zu

erhalten. Nach Anwendung einer Tuberkulindosis von 2 ccm ist es zur Erlangung einer Reaktion ohne Einfluß, ob die betreffenden Rinder zum erstenmal mit der einfachen Dosis von 0,5 ccm oder mit verstärkten Dosen von 1 oder 2 ccm Tuberkulin vorgeimpft sind. Zur Vermeidung von Fehlresultaten ist es notwendig, bei wiederholten Impfungen die Tuberkulininjektion in den frühen Morgenstunden auszuführen, mit der Temperaturaufnahme vom Augenblick der Injektion an zu beginnen und die Messungen alle 2 Stunden möglichst bis zur 18. Stunde fortzusetzen. Die zweiten Reaktionen unterscheiden sich von den ersten dadurch, daß sie meistenteils frühzeitiger eintreten und von kürzerer Dauer sind als die ersten. Eine Dosis von 0,5 ccm Tuberkulin ist bei ersten Impfungen nicht für alle Tiere ausreichend, um eine deutliche Reaktion hervorzurufen; es ist daher zur Vermeidung von Fehlresultaten ratsam, allgemein eine stärkere Tuberkulindosis von mindestens 1 ccm für erwachsene Rinder zu verwenden.

Kiessig prüfte die Frage an 167 Rindern und faßt seine Ergebnisse wie folgt zusammen: Rinder, welche bei der ersten Tuberkulinprobe eine thermische Reaktion zeigen, lassen bei einer 8 Tage bis 3 Wochen später vorgenommenen zweiten Tuberkulinprobe zum größeren Teile wiederum eine Reaktion erkennen, bei einem kleineren Teile bleibt jedoch die Temperatursteigerung aus. Der Prozentsatz der auf eine zweite Tuberkulineinspritzung wieder reagierenden Rinder ist abhängig: a) von der Zeit, welche zwischen den beiden Tuberkulinproben liegt; b) von der Tuberkulinmenge, die zur Vorspritzung benutzt worden ist; c) von der zur Nachprüfung benutzten Tuberkulinmenge. Bezüglich der zwischen den beiden Tuberkulinproben liegenden Zeit ist festgestellt worden, daß bei einer Wiederholung der Probe an tuberkulösen Rindern nach 8 Tagen 66,7 Proz., nach 14 Tagen 71,4 Proz., nach 3 Wochen 50 Proz. wieder reagierten. Auf die zweite Tuberkulineinspritzung reagierten um so mehr Tiere, je kleiner die zum Vorspritzen benutzte Dosis war. Je größer die zur Wiederholung der Tuberkulinprobe benutzte Tuberkulinmenge war, um so mehr Tiere reagierten. Bei einer nach 8 Tagen bis 3 Wochen an tuberkulösen Rindern wiederholten Tuberkulinprobe beginnt die Reaktion zumeist von der siebenten Stunde nach der Einspritzung an. Die Dauer der Reaktion nach der 2. Tuberkulinprobe beträgt zumeist mehr als 2 Stunden. Die bei der zweiten Tuberkulinprobe gemessenen Höchsttemperaturen bewegen sich im allgemeinen in niedrigeren Grenzen, als die bei den entsprechenden Tieren auf die erste Tuberkulineinspritzung sich ergebenden Maximaltemperaturen. Die zur Nachprüfung zu benutzende Tuberkulindosis ist auf mindestens 1 ccm zu erhöhen, mit den Temperaturmessungen schon 2 Stunden nach der Einspritzung zu beginnen, die Temperaturen sind von der 2. bis 20. Stunde stündlich aufzunehmen.

Die Frage über die Gewöhnung an Tuberkulin ist für die praktische Veterinärmedizin von großer Bedeutung, da mitunter aus unlauteren Gründen versucht wird, ein richtiges Ergebnis der Tuberkulinprobe zu vereiteln. Dies kam bis zum Jahre 1911 auch für die deutschen Seequarantäneanstalten in Betracht, wo im Jahre 1897 vorgeschrieben wurde, daß die aus dem Auslande eingeführten Rinder der Tuberkulinprobe unterworfen und bei eintretender Reaktion zurückgewiesen werden müssen. Für die Ausführung der Tuberkulinprobe waren in den deutschen Seequarantäneanstalten zunächst nachstehende Bestimmungen maßgebend:

Vor Einspritzung des Tuberkulins sind mindestens 2 Messungen der Eigenwärme der zu impfenden Tiere vorzunehmen. Die erste Messung hat 6 Stunden vor der Einspritzung, die zweite unmittelbar vor der Einspritzung zu geschehen. Nach der Impfung sind mindestens 4 Temperaturmessungen, und zwar 9, 12, 15 und 18 Stunden nach stattgehabter Einspritzung, vorzunehmen. Die Dosis des unverdünnten Tuberkulins beträgt für Kühe und Bullen 0,5 ccm, für Jungvieh 0,25 ccm, für Kälber 0,1 ccm. Vor seiner Anwendung ist das Tuberkulin mit dem 9-fachen Volumen einer $^1/_2$-proz. wäßrigen Karbollösung zu versetzen. Nach der letzten Temperaturmessung ist die höchste vor der Einspritzung gefundene Temperatur mit

der höchsten nach der Einspritzung auftretenden zu vergleichen. Ergibt sich hierbei, daß dieser Unterschied 1,5° C oder mehr beträgt, so ist das Tier als tuberkuloseverdächtig zu behandeln.

Anfangs ergaben sich mit Hilfe der Tuberkulinprobe zutreffende Ergebnisse. Bald aber trat ein völliges Versagen ein.

Im Durchschnitt fanden sich bei den eingeführten Rindern etwa 0,5 Proz. Reaktionen, während durch die Schlachtung in 30 bis 40 Proz. und selbst mehr Tuberkulose festgestellt wurde. Dieses völlige Versagen der Tuberkulinprobe wurde auf eine Vorbehandlung der Rinder mit großen Mengen Tuberkulin zurückgeführt.

Wir haben 5 Jungrinder (etwa 8 Monate alt), die auf eine Erstimpfung reagiert hatten, mit Tuberkulin vorbehandelt. Die Tiere erhielten zunächst je 0,5 ccm Rohtuberkulin, dann nach 4 Tagen abends je 1 ccm und am 5. Tage morgens je 2 ccm Rohtuberkulin. Als sie nun am 10. Tage mit 0,5 ccm Tuberkulin geprüft wurden, reagierten auf diese letzte Impfung von den 5 Rindern 3 in ausgesprochenen Weise, während 2 eine zweifelhafte Reaktion zeigten.

6. Besteht ein Unterschied in der Wirksamkeit der aus Menschen- bzw. Rindertuberkelbacillen hergestellten Tuberkuline?

Die Frage, ob ein Unterschied in der Wirksamkeit der aus Menschen- bzw. Rindertuberkelbacillen hergestellten Tuberkuline besteht, ist schon verschiedentlich erörtert worden.

Penrose hat wohl als erster die beiden Tuberkulinarten am Menschen geprüft und dabei festgestellt, daß das Rindertuberkulin qualitativ zwar die gleiche, aber eine wesentlich intensivere Einwirkung auf den Menschen hat als das Menschentuberkulin.

Kanda hat in Japan bei der Feststellung der Rindertuberkulose Tuberkulin aus Rinder- und Menschentuberkelbacillen miteinander verglichen und ist der Meinung, daß für die Diagnose der Rindertuberkulose das Tuberkulin aus Rindertuberkelbacillen zweckmäßiger und zuverlässiger sei als das aus Menschentuberkelbacillen gewonnene. Kanda empfiehlt übrigens die intravenöse Injektion von Rindertuberkulin für die Praxis besonders, da das Maximum der Reaktion hier schon nach 6—8 Stunden eintrete.

Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungen de Jongs, der sich Tuberkulin aus Tuberkelbacillen vom Menschen, von der Ziege, vom Rind, vom Schweine, vom Pferd und vom Schaf herstellte und keinen Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Tuberkuline wahrnehmen konnte. Wolbach, Ernst und Ruppel kamen zu dem gleichen Resultat.

Bei den Versuchen von Weber & Dieterlen an Rindern und Meerschweinchen hat sich in der Wirksamkeit des aus Menschen- und des aus Rindertuberkelbacillen hergestellten Tuberkulins bei der Verwendung zu diagnostischen Zwecken kein Unterschied ergeben, sofern es sich um Tuberkulin von demselben Titer handelt.

Wir haben in zahlreichen Fällen darauf geachtet, ob sich bei Rindern eine Verschiedenheit in der Wirkung von Rinder- bzw. Menschentuberkulin zeigte, namentlich aber auch, ob sich in dem einen oder anderen Falle nach der subkutanen Einspritzung eine stärkere örtliche Reaktion an der Impfstelle ausbilde. Wir konnten aber eine Verschiedenheit niemals beobachten, und eine örtliche Reaktion trat weder nach subkutaner Einspritzung von Tuberkulin aus Menschen- noch nach der aus Rindertuberkelbacillen auf.

7. Tuberkulin aus Vogeltuberkelbacillen.

Ueber die Verwendung von Tuberkulin aus Vogeltuberkelbacillen zur Feststellung der Rindertuberkulose macht Reeser folgende Angaben:

Mit der gewöhnlichen Dosis (0,35 ccm) ergibt sich bei der Anwendung von Vogeltuberkulin keine nennenswerte Reaktion. Eine zuverlässige Reaktion erhält man, wenn man die Dosis auf 1,5 ccm erhöht. Eine Dosis von 2—3 ccm soll aber auch bei gesunden Tieren eine heftige Reaktion auslösen (toxische Dosis?).

Tuberkulin aus Vogeltuberkelbacillen ist als Diagnostikum für Rindertuberkulose demnach unbrauchbar. Nach O. Bang soll es gute Dienste leisten zur Feststellung der Enteritis chronica infectiosa boum.

8. Die Tuberkulinprobe bei Rindern, die der Schutzimpfung gegen Tuberkulose unterworfen worden sind.

Rinder, denen zwecks Immunisierung menschliche Tuberkelbacillen einverleibt worden sind, verhalten sich eine Zeitlang dem Tuberkulin gegenüber wie tuberkulöse Tiere.

Für die Bovovaccination gibt v. Behring an, daß bei Rindern innerhalb der ersten 7 Monate nach der Zweitimpfung eine ausgesprochene Tuberkulinreaktion lediglich auf Grund der vorhergehenden Immunisierung eintreten kann. Dies ist auch dann noch möglich, wenn lebende, von der Impfung herrührende Tuberkelbacillen im Rinderkörper nicht mehr nachgewiesen werden können. Innerhalb eines gewissen, auf die Bovovaccination folgenden Zeitraumes, der nach v. Behring & Römer für praktische Zwecke sich auf ein Jahr erstreckt, ist die Tuberkulinprobe zur Entscheidung der Frage, ob tuberkulöse Herde im Rinderkörper vorhanden sind, nicht anwendbar.

Nach Weber & Titze kann die Tuberkulinprobe nach der Impfung mit Tauruman zum Nachweis von tuberkulösen Herderkrankungen erst benutzt werden, wenn etwa 3 Jahre seit der Impfung verstrichen sind.

Nach den Untersuchungen Heymans reagieren Rinder, denen Menschen- oder Rindertuberkelbacillen in Schilfsäckchen unter die Haut gebracht worden sind, 15—40 Tage später auf Tuberkulin. 4—6 Monate nach diesem Eingriff verschwindet die Ueberempfindlichkeit gegen Tuberkulin wieder. Nach den Versuchen von Moussu bleibt die Ueberempfindlichkeit sogar ein Jahr und länger bestehen.

Zupnik fand, daß von 12 mit anderen säurefesten Bacillen gespritzten Tieren 6 auf Tuberkulin reagierten.

9. Tuberkulinprobe bei anderen Haustieren.

Von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung ist vor allem die Tuberkulose der Rinder. Dann kommt die Tuberkulose der Schweine, die in einem direkten Abhängigkeitsverhältnis zu der Rindertuberkulose steht; denn in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle infizieren sich die Schweine durch die Aufnahme tuberkelbacillenhaltiger Kuhmilch. Als besonders gefährlich haben sich die von Sammelmolkereien zurückgelieferten Milchrückstände und namentlich der Zentrifugenschlamm erwiesen. Auf die geringere Bedeutung der Tuberkulose bei den übrigen Haustieren und schon bei Schweinen ist die seltenere Anwendung der Tuberkulinprobe zurückzuführen. In-

dessen liegen doch einige Versuche vor. Wie die Untersuchungen von DAMMANN & MÜSSEMEIER und von SCHROEDER & MOHLER gezeigt haben, ist die subkutane Anwendung des Tuberkulins auch bei Schweinen ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel. Das gleiche gilt für Ziegen. Umfangreichere Untersuchungen an Pferden und Schafen stehen noch aus, da die Tuberkulose bei diesen Tierarten selten ist, und sich zu einschlägigen Versuchen wenig Gelegenheit bietet.

Um für die Auswertung der Tuberkulinreaktion Anhaltspunkte zu haben, seien nachstehend die normalen Temperaturen angegeben:

1. Rind:	38,2—39,5°	5. Schaf:	39,0—40,5°
2. Pferd:	37,5—38,5°	6. Hund:	37,5—39,0°
3. Schwein:	39,0—40,0°	7. Katze:	38,0—39,0°
4. Ziege:	39,0—40,5°		

Auch bei Hunden und Katzen ist nach den Angaben von FRÖHNER das Tuberkulin für diagnostische Zwecke zu verwenden.

Die Tuberkulindosen für Pferde sind die gleichen wie für Rinder. Nach GOEDECKE sind die Pferde als reagierend anzusehen, die vor der Einspritzung keine 39° C überschreitende Körpertemperatur aufweisen, und bei denen die Körperwärme nach der Einspritzung des Tuberkulins über 39,5° C steigt, sofern der Unterschied zwischen der höchsten vor und nach der Einspritzung ermittelten Temperatur mindestens 1° C beträgt.

Schweinen gibt man etwa 0,05—0,25 ccm,
Ziegen und Schafen 0,05—0,15 ccm,
Hunden 0,01—0,1 ccm Rohtuberkulin.

Bei Affen muß man mit dem Tuberkulin vorsichtiger sein, man verwendet Dosen von höchstens 0,01 ccm bei größeren Tieren.

10. Die örtlichen Tuberkulinreaktionen.

Bis zum Jahre 1907 kannte man nur die subkutane und intravenöse Anwendung des Tuberkulins. In diesem Jahre sind zwei neue Methoden der Anwendung des Tuberkulins für die Diagnose der Tuberkulose zunächst beim Menschen in Vorschlag gebracht worden: 1) Die Einreibung in die skarifizierte Haut (Kutanimpfung) nach den Angaben von v. PIRQUET und 2) die Einträufelung in den Lidsack des Auges nach den Angaben von CALMETTE und WOLFF-EISNER (Augenprobe oder Ophthalmoreaktion).

Die v. PIRQUETsche Kutanimpfung ist für Rinder ungeeignet.

Bei Anwendung einer Modifikation dieser Methode, nämlich bei der von MANTOUX & MOUSSU vorgeschlagenen Einspritzung in das Gewebe der Haut (Intrakutanimpfung) wollen RÖMER, JOSEPH und FOTH bei Rindern günstige Ergebnisse erzielt haben. Die Intrakutanprobe wird in der Weise ausgeführt, daß mit einer kleinen Pravazspritze 0,1—0,2 ccm einer 50-proz. Tuberkulinlösung in die Haut der After-Schwanzfalte oder einer Halsseite gespritzt werden. Auf das Bestehen von Tuberkulose soll dann geschlossen werden, wenn in der Umgebung der Einspritzungsstelle nach etwa 24—72 Stunden entzündliche Erscheinungen, besonders Schwellung auftreten.

Bei der Augenprobe werden einige Tropfen Tuberkulin (meist 50-proz.) mittelst eines Tropfglases in den Lidsack geträufelt und

dann durch leichte Massage der Augenlider zur Verteilung gebracht. Zeigt sich nach einigen Stunden (9—18 Stunden) Rötung und Schwellung der Lidbindehaut mit eitrigem oder schleimig-eitrigem Ausfluß, so soll dies für das Vorhandensein einer tuberkulösen Erkrankung sprechen. Ueber die Brauchbarkeit der angegebenen Methoden zur Feststellung der Tuberkulose der Rinder liegen bereits zahlreiche Veröffentlichungen vor (vgl. Literaturverzeichnis), die aber nicht übereinstimmende Ergebnisse aufweisen. Nach diesen Veröffentlichungen kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß es mit Hilfe der Intrakutan- und Augenprobe häufig gelingt, bei Rindern bestimmte Erscheinungen hervorzurufen, die auf das Bestehen von Tuberkulose hinweisen. Es muß aber betont werden, daß nicht gerade selten auf diese beiden Proben hin sowohl tuberkulöse Rinder nicht reagieren, als auch Tiere, bei denen bei der Sektion Tuberkulose nicht nachgewiesen werden kann, Erscheinungen zeigen können, die von einer Reaktion mit Sicherheit nicht zu unterscheiden sind.

Einige Versuchsansteller wollen die Verschiedenartigkeit der Ergebnisse auf die verschiedenartigen Tuberkulinpräparate zurückführen. Foth empfiehlt für die Augenprobe Kochs glyzerinfreies, gereinigtes Tuberkulin, während von anderen Seiten das Bovotuberkulol D Merck empfohlen wird.

Titze hat diese Präparate mit selbsthergestelltem Kochschen Rohtuberkulin hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit für die genannten Methoden verglichen und konnte keinen wesentlichen Unterschied finden.

Mit der subkutanen Anwendung des Tuberkulins lassen sich die bekannten örtlichen Reaktionen beim Rinde in ihrem Werte gar nicht vergleichen, so sehr sind sie der alten Tuberkulinprobe unterlegen. Selbst wenn es sich darum handelt, Rinder auf Tuberkulose zu untersuchen, die mit Tuberkulin vorbehandelt worden sind, ist mit den örtlichen Reaktionen nicht viel anzufangen, weil die Fehlergebnisse zu häufig sind. Außerdem ist noch, besonders für die Augenprobe, zu erwähnen, daß die Auswertung und Deutung der auftretenden Erscheinungen zum großen Teil dem freien Ermessen des Versuchsanstellers überlassen bleiben.

Weder mit der v. Pirquetschen Kutanimpfung noch mit der Intrakutanimpfung nach Mantoux & Moussu noch mit der Augenprobe lassen sich brauchbare Ergebnisse erzielen. Die Fehlergebnisse sind so häufig, daß diese Methoden für die Feststellung der Tuberkulose der Rinder wertlos sind. Auch trifft es für das Rind nicht zu, daß sich mit Hilfe der lokalen Tuberkulinproben etwa die progredienten Formen der Tuberkulose von den völlig gutartig und latent verlaufenden Formen unterscheiden ließen. Eine positive lokale Tuberkulinreaktion sagt uns nichts über die Ausdehnung, den Sitz oder die Prognose des tuberkulösen Prozesses, sie zeigt höchstens das Bestehen einer tuberkulösen Infektion an, tut dies aber unzuverlässiger als die Reaktion auf die subkutane Anwendung des Tuberkulins.

II. Spezieller Teil.

Der diagnostische Wert des Tuberkulins nach subkutaner Einverleibung ist allgemein anerkannt. Bei 92—98 Proz. der Rinder, die auf die Tuberkulineinspritzung positiv reagieren, wird nach der Schlachtung bei sorgfältiger Befunderhebung Tuberkulose nachge-

wiesen, vorausgesetzt, daß es sich nicht um Rinder handelt, die zu Immunisierungszwecken mit nicht pathogenen Tuberkelbacillen oder Tuberkelbacillenpräparaten vorbehandelt worden sind (vgl. S. 710).

Reagieren tuberkulöse Rinder auf die subkutane Tuberkulineinspritzung nicht, so kann es sich um drei Möglichkeiten handeln: entweder ist das betreffende Rind mit hochgradiger Tuberkulose behaftet, die durch die klinische Untersuchung mit Sicherheit festgestellt werden kann, oder es ist kurz vor der eigentlichen Tuberkulinprobe mit großen Dosen Tuberkulin vorgespritzt worden (S. 707), oder es finden sich bei der Sektion nur alte, völlig verkalkte und abgekapselte, meist kleine tuberkulöse Herde.

Die Reaktion auf Tuberkulin zeigt nur an, daß eine tuberkulöse Infektion vorliegt; über die Ausdehnung der tuberkulösen Prozesse, über ihren Sitz und den Krankheitsgrad sagt sie nichts. Das gilt sowohl für die subkutanen als für die lokalen Tuberkulinproben.

Das ursprüngliche Kochsche Rohtuberkulin leistet, zu diagnostischen Zwecken bei Haustieren verwendet, ebenso viel wie die modifizierten Tuberkulinpräparate; dabei ist es gleichgültig, ob das Rohtuberkulin aus humanen oder bovinen Tuberkelbacillen hergestellt worden ist.

Wir stellen das Tuberkulin nach folgender, im Kaiserlichen Gesundheitsamte üblichen Methode her: Ein Stückchen steril entnommener Milz eines getöteten tuberkulösen Meerschweinchens wird auf erstarrtem $2^1/_2$-proz. Glyzerinrinderserum verrieben. Das Kulturröhrchen wird mit Watte verschlossen und mit verflüssigtem Paraffin abgedichtet. Haben sich auf dieser ersten Serumkultur Einzelkolonien gut entwickelt (nach etwa 14—21 Tagen), so werden sie mit der Platinöse zusammengehäuft und auf ein zweites Röhrchen mit schräg erstarrtem Rinderserum + $2^1/_2$ Proz. Glyzerin übergeimpft. Hier wachsen die Tuberkelbacillen in Gestalt eines Häutchens, das mitunter schon nach 8 Tagen mit dem Platinspatel stückchenweise abgehoben und auf die Oberfläche von Bouillon gebracht werden kann. Wenn man erst Tuberkelbacillen auf Bouillon hat, kann man von den jungen Bouillonkulturen leicht weiterimpfen. Die Bouillon stellen wir folgendermaßen her: 500 g fett- und sehnenfreies, gut zermahlenes Rindfleisch werden mit 1 Liter Leitungswasser übergossen und 5 g Kochsalz hinzugesetzt. Das Gemisch wird eine Stunde lang auf einer Temperatur von etwa 65° C gehalten und darauf 1—$1^1/_2$ Stunden lang gekocht. Es bleibt bis zum folgenden Morgen bei Zimmertemperatur stehen und wird nun durch ein doppeltes Faltenfilter filtriert. Nach einem Zusatz von 10 g Pepton (Witte) wird eine Stunde lang im strömenden Dampf sterilisiert und mit Normalnatronlauge so weit neutralisiert, daß blaues Lackmuspapier noch eben leicht gerötet wird (amphoter reagierende Fleischbrühe). Hierauf wird die Fleischbrühe nochmals 15 Minuten lang in strömenden Dampf gebracht und die Reaktion wiederum geprüft. Nach der Filtration durch ein doppeltes Faltenfilter werden 20 ccm doppelt destilliertes Glyzerin (Marke Schering) zugesetzt. Darauf werden je 50 ccm der nunmehr fertigen Nährflüssigkeit in ein Erlenmeyerkölbchen gefüllt und sterilisiert.

Ist das Tuberkelbacillenhäutchen auf der Fleischbrühe so gewachsen, daß die Oberfläche ziemlich gut bedeckt ist, so werden die Erlenmeyerkolben eine Stunde in strömenden Dampf gebracht,

um die Tuberkelbacillen abzutöten, und hierauf in eine Porzellanschale entleert. Der Inhalt wird auf dem Wasserbade bei 100° C auf den zehnten Teil eingedampft, so daß der ursprüngliche Inhalt eines jeden Erlenmeyerkolbens von 50 auf 5 ccm zurückgeführt wird. Jetzt filtriert man durch ein doppeltes Faltenfilter, wodurch das Tuberkulin von den Resten der Tuberkelbacillen getrennt wird.

Das gewonnene Tuberkulin muß vor der Verwendung auf seine Wirksamkeit geprüft werden. Die von R. Koch angegebene Wertbestimmung des Tuberkulins reicht für die Herstellung eines brauchbaren Mittels zur Feststellung der Rindertuberkulose vollkommen aus, weshalb die übrigen Prüfungsmethoden hier nicht besprochen werden sollen.

Die Prüfung geschieht in der Weise, daß man einer größeren Reihe von tuberkulösen Meerschweinchen abgestufte Dosen Tuberkulin injiziert. Wenn man für jede Dosis mindestens zwei Tiere nimmt und die Dosen genügend abstuft, dann läßt sich die Stärke des Tuberkulins mit hinreichender Genauigkeit ermitteln. Bei der Auswahl der Tiere für diesen Versuch ist jedoch darauf zu achten, daß die Tuberkulose sich bei ihnen möglichst in demselben Stadium der Entwickelung befindet. Man muß die Dosis für die tuberkulösen Meerschweinchen so groß wählen, daß sie dadurch getötet werden. Bei Meerschweinchen, die schon hochgradig tuberkulös sind, also 8—10 Wochen nach der Impfung, genügt hierzu oft 0,01 g des wirksamen Tuberkulins. Für Tiere mit nicht so weit vorgeschrittener Tuberkulose, 4—5 Wochen nach der Impfung, sind in der Regel 0,2—0,3 g erforderlich. Einer Dosis von 0,5 g erliegen aber auch diese ausnahmslos. Nimmt man also Tiere, die vor mindestens 4 Wochen geimpft wurden, und injiziert ihnen 0,5 g Tuberkulin oder eine dieser Dosis entsprechende Menge des aus dem Tuberkulin gewonnenen und auf seine Wirksamkeit zu prüfenden Stoffes, dann kann man, je nachdem das Tier stirbt oder am Leben bleibt, daraus auf das Vorhandensein oder Fehlen des wirksamen Stoffes schließen. Die kleinste Menge Tuberkulin, die, subkutan eingespritzt, ein tuberkulöses Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden tötet, stellt seinen Titer dar. Wir verwenden ein Präparat mit einem Titer von 0,1 bis 0,2. Auf diesen Titer stellen wir das Tuberkulin erforderlichenfalls durch weiteres Eindampfen oder durch Verdünnen ein.

Die Tuberkulindosis beträgt für erwachsene Rinder 0,5—1,0 ccm Rohtuberkulin, verdünnt mit etwa 4 ccm $^1/_2$-proz. Karbolwasser. Für Jungrinder im Alter von $^1/_4$—1 Jahr beträgt die Dosis die Hälfte, bei Kälbern bis zu 3 Monaten $^1/_4$—$^1/_3$ der für erwachsene Rinder angegebenen Menge. Für Pferde gelten dieselben Dosen wie für Rinder. Die Dosis für Ziegen und Schafe beträgt 0,05—0,15 ccm, für Schweine 0,05—0,25 ccm, für Hunde 0,01—0,1 ccm.

Für Rinder kann man ohne Bedenken die genannten großen Dosen verwenden, da wir bei einigen tausend Impfungen niemals gesehen haben, daß die Gesundheit tuberkulöser Rinder durch die Tuberkulineinspritzungen dauernd geschädigt wurde.

Der Karbolzusatz dient nur zur Konservierung des Tuberkulins und kann, wenn das verdünnte Tuberkulin sofort verwendet werden soll, weggelassen werden. Gewöhnlich nimmt man zu der Verdünnung steriles destilliertes Wasser, abgekochtes Leitungswasser genügt jedoch auch. Das verdünnte Tuberkulin muß möglichst bald verbraucht

werden, wenn es nicht in steriler Form zur Verfügung steht. Das unverdünnte Tuberkulin ist bei sorgfältiger Aufbewahrung jahrelang haltbar. Doch empfiehlt es sich, die Stärke älterer Tuberkuline erneut festzustellen.

Die Einspritzung geschieht mit einer dauerhaften Injektionsspritze zweckmäßig in das Unterhautgewebe am Halse, wo die Haut dünn ist und sich leicht in Falten abheben läßt. Injektionsspritzen, Hohlnadeln, Gefäße sind unmittelbar vor Beginn der Impfung, am besten durch Kochen, zu sterilisieren. Verwendet man Alkohol zum Reinigen der Spritzen, so muß gründlich mit abgekochtem Wasser nachgespült werden, da Alkohol das Tuberkulin ausfällt. Eine Sterilisation der Hohlnadel usw. vor der Impfung eines jeden einzelnen Tieres nehmen wir nicht vor, auch sehen wir von einer Desinfektion der Impfstelle ab.

Wenn möglich, nimmt man die Impfung in den Jahreszeiten vor, in denen die Tiere im Stalle gehalten werden. Haben die zu prüfenden Tiere einen größeren Transport überstanden, so beobachtet man öfters erhebliche Schwankungen der Körpertemperaturen. Wir warten dann mit der Tuberkulinprobe so lange, bis eine gewisse Gleichmäßigkeit in den Körpertemperaturen eingetreten ist. Werden die Rinder von der Weide in den Stall gebracht, so kann man zuweilen dieselbe Erscheinung wahrnehmen, deshalb sollen die Rinder zu Beginn der Impfung mindestens zwei Tage lang im Stalle gehalten werden. Besonders schwüle Tage können die Eigenwärme der Rinder erheblich beeinflussen, bei manchen Tieren macht sich ein solcher Einfluß leichter geltend als bei anderen.

Zur Erreichung möglichst sicherer Ergebnisse ist es angezeigt, die Morgen- und Abendtemperatur der Impflinge schon einige Tage vor der Tuberkulinprobe aufzunehmen, auf jeden Fall aber muß der Impfung die Aufnahme einer Morgen- und Abend- bzw. einer Abend- und Morgentemperatur vorausgehen. Eine nur einmalige Messung unmittelbar vor der Injektion des Tuberkulins bietet keinen Anhaltspunkt für eine sichere Beurteilung. Weiterhin wird die Sicherheit der Tuberkulinprobe gefördert, wenn sich die Impflinge in gewohnter Umgebung und in gut temperierten Ställen (etwa 10—18° C) befinden.

Während tuberkulosefreie Tiere von dem eingespritzten Tuberkulin unbeeinflußt bleiben, zeigen solche mit einer tuberkulösen Infektion eine sogenannte „Reaktion".

Diese besteht in der Hauptsache in einer fieberhaften Erhöhung der Körperwärme. Daneben kann aber der Symptomenkomplex des Fiebers mehr oder weniger vollständig in die Erscheinung treten: Beschleunigung der Herztätigkeit und der Atmung, Schüttelfrost, Steifigkeit, mangelnde Freßlust. Zuweilen treten bei tuberkulösen Rindern nach der Tuberkulinisierung Durchfälle auf. Selten sind die Reaktionserscheinungen so heftig, daß die betreffenden Rinder etwa einen Tag lang den Eindruck von schwerkranken Tieren machen. In vereinzelten Fällen sahen wir nach der subkutanen Impfung mit Tuberkulin Schwellung eines Gliedmaßengelenkes auftreten, die sich im Verlaufe mehrerer Tage allmählich zurückbildete. Niemals haben wir aber bei unseren zahlreichen Tuberkulinimpfungen gesehen, daß dauernde Gesundheitsschädigungen auftraten. — Milchtiere, die reagieren, lassen während der Reaktionszeit mit der Milchproduktion

etwas nach; aber auch von den nicht reagierenden Kühen wird am Prüfungstage zuweilen etwas weniger Milch geliefert infolge der auf die Temperaturmessungen zurückzuführenden Beunruhigung der Tiere. Nach den Angaben von ZSCHOKKE, EBER, KLIMMER u. a. beträgt die Milchabnahme während des Prüfungstages zwischen 3 und 15 Proz.

In der Regel verläuft bei den Rindern die Reaktion so gelinde, daß die fieberhaft erhöhte Eigenwärme das einzige Symptom bleibt. Deshalb wird auch nur letztere für diagnostische Zwecke verwertet.

Die fieberhafte Steigerung der Körperwärme findet sich in der Regel zuerst 10—16 Stunden nach der Impfung mit Tuberkulin, mitunter schon nach 7 Stunden und in selteneren Fällen bereits nach 5 Stunden, nur ausnahmsweise läßt sich ein Ansteigen der Temperatur schon nach 3 Stunden feststellen.

Zuweilen tritt die Erhöhung der Eigenwärme hinwiederum erst nach 18 Stunden und ganz selten nach 20 Stunden auf.

Im allgemeinen beträgt die Reaktionsdauer 2—3 Stunden, aber auch länger. Ausnahmsweise hält sich die fieberhafte Körperwärme 24—48 Stunden lang.

Was ist nun im Sinne der Diagnostik als eine Reaktion anzusehen?

Die Aufstellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Tuberkulinreaktion beim Rinde ist mehr aus praktischen als aus wissenschaftlichen Erwägungen erfolgt. Im allgemeinen können wir uns den auf das Referat von A. EBER beim 8. internationalen tierärztlichen Kongreß zu Budapest im Jahre 1905 aufgestellten Grundsätzen anschließen, die folgendermaßen lauten:

„Nur solche Rinder sind der Tuberkulinprobe zu unterwerfen, deren Körpertemperatur zur Zeit der Injektion 39,5° C nicht übersteigt.

Bei allen Rindern, welche zur Zeit der Tuberkulineinspritzung keine 39,5° C übersteigende Temperatur aufweisen, ist jede 40° C überschreitende Erhöhung der Körpertemperatur als positive Reaktion aufzufassen.

Alle Temperaturerhöhungen zwischen 39,5 und 40° C sind als zweifelhafte Reaktion zusammenzufassen und für sich zu beurteilen."

Wie schon erwähnt, zeigt die Reaktion auf Tuberkulin nur das Bestehen einer tuberkulösen Infektion an; über Sitz und Ausdehnung der tuberkulösen Prozesse sagt sie nichts. Will man jedoch einige Anhaltspunkte aus der Erfahrung ableiten, so kann angegeben werden, daß Rinder, die hohe Reaktionen mit einer verhältnismäßig kurzen Dauer aufweisen, häufig an geringgradiger Tuberkulose leiden. Bei schwerer Tuberkulose findet sich umgekehrt oft eine geringe fieberhaft erhöhte Eigenwärme, die längere Zeit nach der Tuberkulinimpfung bestehen bleibt und Remissionen zeigt, außerdem treten hin und wieder Durchfälle auf.

Ein übersichtliches Bild über das Verhalten der Eigenwärme bei der Tuberkulinimpfung gewinnt man, wenn die Vortemperaturen und die Temperaturen nach der Tuberkulineinspritzung in eine Kurventafel eingezeichnet werden.

Weil öfters ältere Tiere mit geringgradiger fieberhaft erhöhter Eigenwärme, also mit geringer Reaktion, die entweder längere Zeit bestehen bleibt oder namentlich nach Remissionen wiederkehrt, mit

erheblichen tuberkulösen Veränderungen behaftet sind, verdienen die zweifelhaften Reaktionen ein besonderes Interesse. Bei der Auswertung derartiger Reaktionen wird mit Nutzen der klinische Befund zu Hilfe genommen.

Im übrigen ist hinsichtlich der Bewertung der Tuberkulinreaktionen B. Bang beizustimmen, wenn er sagt:

„Wir dürfen aus der Tatsache, daß ein Tier auf Tuberkulin reagiert, nicht den Schluß ziehen, daß es zu fortschreitender Erkrankung, zu schließlicher Abmagerung und zum Tode verurteilt ist. Die Reaktion sagt uns nur, daß die Möglichkeit eines solchen Verlaufes vorhanden ist; ob sie aber je zur Wirklichkeit wird, das können wir nicht wissen. Die Mehrzahl der reagierenden Rinder hat nur eine rein latente Tuberkulose. Eine solche Tuberkulose erhält sich sehr oft Jahre lang stationär und kann somit ohne jeden Einfluß auf das Allgemeinbefinden und die Funktionsfähigkeit der Tiere bleiben."

Ferner ist zu beachten, daß tuberkulöse Infektionen völlig ausheilen können.

Wir halten die Reaktion auf die Einspritzung von Tuberkulin in das Unterhautgewebe für streng spezifisch.

Als nicht erwiesen müssen wir die Angabe ansehen, daß zuweilen Aktinomykose, Botriomykose, Abszesse in den inneren Organen, Wurmkrankheiten u. a. in derselben Weise auf Tuberkulin reagieren wie Tuberkulose, da Hutyra und Marek beizustimmen ist, daß die Möglichkeit nur schwer auszuschließen ist, daß bei solchen Fällen irgendwo im Körper der betreffenden Tiere gleichzeitig auch eine tuberkulöse Infektion vorhanden war. Auch sind uns keine Versuche bekannt, die das Vorkommen solcher nicht spezifischer Reaktionen einwandsfrei dartun.

Bei „Fehlergebnissen" der Tuberkulinprobe sind stets die Grundsätze, nach denen die Beurteilung der betreffenden Reaktionen erfolgt ist, zu beachten. Auch hat die Aufnahme der Schlachtbefunde so zu erfolgen, daß jede einzelne Lymphdrüse sorgfältig untersucht wird.

Literatur.

[1] Arloing, Journ. de Lyon, **1891**.
[2] — Rev. vét., **1891**.
[3] — Soc. de Biologie, **1907**, Nr. 27.
Albrecht, Wochenschr. f. Tierheilk., **1895**, S. 329.
Arndt, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1891**.
Aronson, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, S. 484.
Baldenius, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1901**, Nr. 4.
[1] Bang, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1891**, Nr. 15 u. 16.
[2] — Die Verwendung des Tuberkulins etc. Leipzig **1896**.
[1] Bartels, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., **1895**, S. 1.
[2] — Verwendung des Tuberkulins usw. Leipzig **1896**.
[3] — Bericht über 7. intern. tierärztl. Kongr., Bern **1895** und 8. in Budapest **1905**.
[4] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1902**, S. 285.
v. Behring, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 537.
v. Behring, Römer, Ruppel, Beitr. z. exper. Ther., Bd. 5.
v. Bokkum-Dolfs, Tiermed. Rundschau, **1891**, Nr. 13.
Boyd, Veterinärztl. Journ., Bd. 41.
Buch, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1891**, S. 236 und **1892**, S. 18.
Buchner, Münch. med. Wochenschr., **1897**; Berl. klin. Wochenschr., **1897**.
Cadiot, Rec. de méd. vét., **1892**.
Calmette, Ophthalmoreaktion. Compt. rend. de l'acad. des sc., **1907**, 17. Juni.
Carini, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 32, 562.

Cérémonie, Bull. soc. centr., 1891.
Dammann & Müssemeier, Hannover, Schaper, 1905.
Degive, Ann. de Brux., 1891; Journ. de Lyon, 1892.
Degive, Denert, Stubbe, Ann. de Brux., 1892.
Delvos, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892, S. 18.
[1] Dönitz, Klin. Jahrb., Bd. 7, 1908.
[2] — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann 1. Aufl., Bd. 4.
[1] Eber, Veterinärber. f. das Königreich Sachsen, 1893, S. 34.
[2] — Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 21, 69, 1895.
[3] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1895, S. 223.
[4] — Tuberkulinprobe usw. Berlin, Parey, 1898.
[5] — Veterinärkongreß Budapest, 1905.
Faust, Amer. vet. Review, Vol. 17, 1892 and Vol. 18.
Fenner, Monatsh. f. Tierheilk., 1892, S. 254.
Feser, Jahresber. der tierärztl. Hochschule München, 1896.
Foth, Ophthalmoreaktion. Zeitschr. f. Tiermed., 1908, S. 321 und Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, S. 727.
[1] Friedberger & Fröhner, Lehrbuch der spez. Pathologie.
[2] — — Klin. Untersuchungsmethoden.
Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 5, H. 2 u. 5.
Fuld, Tierärztl. Monatsh., Bd. 12, 1902.
Garth, Kranich & Grünert, Ophthalmo- und Kutanreaktion. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1908.
Gensert, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894, S. 293.
Glusert, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892.
Gmeiner, Monatsh. f. Tierheilk., Bd. 6, S. 404.
Goedecke, Tuberkulose des Pferdes. Hanover 1909.
Gratz, Ophthalmo- und Kutireaktion. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, Nr. 47.
Guerin & Delattre, Ophthalmoreaktion. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1907, p. 375.
Gutmann, Baltische Wochenschr. f. Landwirtschaft, 1890, Nr. 51; Monatsh. f. Tierheilk., 1895.
Hafner & Lydtin, Badische tierärztl. Mitteil., 1891, Nr. 8.
Hahn, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 30; Münch. med. Wochenschr., 1897, Nr. 48.
Heine, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891.
[1] Hess, Landwirtschaftl. Jahrbuch der Schweiz, 1894, S. 394.
[2] — 6. Veterinärkongreß Bern, 1895.
Hink, Bad. tierärztl. Mitteil., 1891, S. 121.
[1] Hutyra, Monatsh. f. Tierheilk., 1891, S. 385.
[2] — Zeitschr. f. Tiermed., 1900, S. 31.
Hutyra & Marek, Spez. Pathologie der Haustiere.
Hueppe & Scholl, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 4 u. 8.
Jakob, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894, Nr. 5.
Jensen, Maanedsskr. f. dyrlaeger, 1892/93.
Jungers & Schmidt, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892.
Ivo & Claude, Ophthalmoreaktion. Rec. de méd. vét., 1907, p. 507.
Kanda, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 47, S. 202.
Kickhaeffr, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892, Nr. 15.
Kiessig, Inaug.-Dissert. Leipzig, 1908.
[1] Kitt, Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, 1891.
[2] — Jahresber. der tierärztl. Hochschule München, 1895.
Kipp, Baltische Wochenschr. f. Landwirtschaft, 1891.
Klimmer & Kiessig, Monatshefte f. prakt. Tierheilk., 1910.
Klimmer & Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie, 1911.
Krickels, Berl. klin. Wochenschr., 1891 und 1892.
Kunkel, Berl. klin. Wochenschr., 1892.
Löhr, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1902, S. 392.
Lothes, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891, S. 99.
Lüders, Inaug.-Diss., Leipzig 1908.
Lydtin, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891.
Malkmus, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1892, S. 164.
Malm, VIII. internat. tierärztl. Kongreß, Budapest 1905.
Marek, Lehrbuch der klinischen Diagnostik, 1912.
Moussu, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1907, p. 373.

Moussu & Mantoux, Rev. de méd. vétér., 1908, p. 500.
Neufeld, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 15.
[1]Nocard, Ann. de l'inst. Pasteur, 1892.
[2]— Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 22, 1895.
[3]— Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1897, p. 55.
[1]v. Pirquet, Berl. med. Gesellschaft, Sitz. vom 8. V. 1907.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 20 und 22.
[3]— Handbuch von Kraus & Levaditi, 1908.
Reeser, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 46, 163.
Reinecke, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, S. 313.
Röckl & Schütz, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891, Nr. 6.
Röckl, Schütz, Lydtin, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8.
Rievel, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1893, S. 451.
Roman, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894, Nr. 46.
Römer, Handbuch von Kraus & Levaditi, 1908.
Römer & Joseph, Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 14, S. 1, 1909.
Schindelka, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892.
Schmidt, Maanedsskr. f. Dyrlaege, Bd. 3, 129.
Schroeder & Mohler, Bureau of animal Industry, Bull. Nr. 88.
Schumann, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1892.
Schwarz, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891.
de Schweinitz & Dorset, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 19 und 33.
Selmer, Maanedsskr. f. Dyrlæge, 1891; Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, 1892, S. 188.
Siedamgrotzky & Johne, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen, 1890, S. 101.
[1]Siedamgrotzky, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen, 1891, S. 232.
Sticker, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899, S. 44.
[2]— Zeitschr. f. Tiermediz., Bd. 19.
Stubbe & Mullie, Ann. de méd. vét., 1905, S. 198.
[1]Vallée, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 9, 1904.
[2]— Rev. gén. de méd. vét., 1904, S. 161.
[3]— Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1907, S. 308.
Vanderheyden, Ann. de méd. vét., 1907, S. 611.
Voges, Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Jena 1897.
Witt, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904, S. 530.
Wölfel, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, Nr. 21.
[1]Wolff-Eisner, Berl. klin. Wochenschr., 1907, S. 700.
[2]— — Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 9, H. 1.
[3]— — Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 180.
[4]— — Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 65.

B. Die Schutzimpfung gegen die Rindertuberkulose.

Geschichtliches.

Die ersten Versuche zur Immunisierung gegen die Tuberkulose des Rindes knüpfen an die Herstellung des Tuberkulins durch Robert Koch im Jahre 1890 an. Nachdem mit dem Tuberkulin und mit wässerigen Glyzerinextrakten von Tuberkelbacillen befriedigende Ergebnisse nicht erzielt werden konnten, war man bestrebt, mit Toxinen, die auf verschiedene Weise aus Tuberkelbacillen hergestellt worden waren, bessere Erfolge zu erzielen (Koch, Klebs, v. Ruck, v. Behring, Hirschfelder, Maragliano). Aber auch dieses Vorgehen führte nicht zum Ziele. Im Jahre 1897 kam Robert Koch zu dem Schluß, daß es nötig sei, bei der Behandlung der Tuberkulose nicht nur eine Immunität gegen die Toxine zu erzeugen, sondern auch eine bakterielle Immunität. Deshalb behandelte er Versuchstiere mit Tuberkelbacillen, und zwar sowohl mit abgetöteten als auch mit lebenden. Die Erfolge waren nicht ermutigend. Die Bacillen wurden ungenügend resorbiert oder erzeugten Krankheit oder den Tod der Versuchstiere. Die passiven Immunisierungsversuche von Maragliano, Burnheim, Babès & Broco, Nieman, Mc. Farland, de Schweinitz und v. Behring mit einem antitoxischen Serum versagten ebenfalls.

Dixon verfolgte im Jahre 1889 den Gedanken, durch Behandlung von Tieren mit tuberkulösem Material, aus dem die Tuberkelbacillen durch Filtration

entfernt waren, und durch Impfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen zu immunisieren.

Nachdem die Arbeiten von Maffucci u. a. wesentliche Unterschiede in den kulturellen Eigenschaften und in der Virulenz der Säugetiertuberkelbacillen einerseits, denen der Geflügeltuberkulose andererseits nachgewiesen hatten, wurden Versuche zur Immunisierung auf der Grundlage dieser neuen Erkenntnis vorgenommen.

Paterson wollte Kaninchen und Meerschweinchen durch Injektionen von abgetöteten Geflügeltuberkelbacillen und mit Serum von Vögeln immunisieren, die mit großen Dosen abgetöteter Geflügeltuberkelbacillen behandelt worden waren.

de Schweinitz injizierte Rindern große Mengen menschlicher Tuberkelbacillen, und zwar subkutan, intravenös und intraperitoneal. Er konnte feststellen, daß bei allmählicher Steigerung der Impfmenge die Impftiere sehr große Mengen ohne Schaden ertrugen.

Mc. Fadyean behandelte im Jahre 1901 und 1902 4 Rinder durch intravenöse Impfung mit Emulsionen von tuberkulösem Material und von Kulturen verschiedener Herkunft. Er begann mit wenig virulentem Material und mit größeren Dosen von Tuberkulin. Aus seinen Versuchsergebnissen zieht er den Schluß, daß die seinen Versuchsrindern durch die wiederholten intravenösen Impfungen verliehene Widerstandsfähigkeit zwar keine absolute sei, aber doch eine höhere, als die durch andere Immunisierungsverfahren erlangte.

Am 22. Dezember 1901 trat v. Behring mit der Mitteilung vor die Oeffentlichkeit, daß er mit der Immunisierung von Rindern gegen die Tuberkulose beschäftigt sei. Er berichtete über ausgedehnte Versuche mit Toxinen, mit Antitoxinen, mit abgetöteten und mit durch chemische Agentien abgeschwächten Tuberkelbacillen sowie mit lebenden Kulturen von geringer Virulenz. Das Endergebnis seiner fortgesetzten Versuche war die Bovovaccination.

Pearson & Gilliland gaben im Jahre 1902 Mitteilungen bekannt über Versuche, die sich auf die systematische Immunisierung von Rindern mit lebenden menschlichen Tuberkelbacillen bezogen. Den Rindern soll durch diese Behandlung ein hoher Grad von Immunität gegen virulente Rinder-Tuberkelbacillen verliehen worden sein.

In ähnlicher Weise wie Pearson & Gilliland ging Thomassen vor. Er fand, daß mit menschlichen Tuberkelbacillen intravenös vorbehandelte Rinder gegen eine Infektion mit Rindertuberkelbacillen widerstandsfähiger seien als nicht vorbehandelte. Er konnte weiterhin zeigen, daß schon eine einzige Impfung mit menschlichen Tuberkelbacillen eine große Widerstandsfähigkeit erzeugt, die aber nicht ausreicht, um die Rinder vor einer Infektion zu schützen.

Neufeld bestätigte durch seine Versuche, die er im Jahre 1900—1902 unter Leitung von Robert Koch ausführte, daß es nicht möglich sei, Versuchstiere mit Toxinen oder mit toten Tuberkelbacillen zu immunisieren. Es ließen sich aber Ziegen, Esel und Rinder durch intravenöse Injektion lebender menschlicher Tuberkelbacillen gegen tödlich wirkende Mengen von virulenten Rindertuberkelbacillen schützen.

Nach den von Koch, Schütz, Neufeld & Miessner im Jahre 1905 veröffentlichten experimentellen Untersuchungen gelingt es durch eine einmalige Einspritzung von 1—3 cg Bacillen der menschlichen Tuberkulose oder mit abgeschwächten Bacillen der Perlsucht, Rinder gegen hochvirulente Perlsuchtbacillen zu immunisieren.

Diese wie auch die sonstigen Verfahren, die nach dem von Behringschen aufkamen, fußen alle, wie dieses selbst, auf dem Grundgedanken, mit einer schwächeren für das Rind ungefährlichen Form des Tuberkulosevirus gegen die Perlsuchtbacillen zu immunisieren. Die einen Forscher benützten als Impfstoff frische Kulturen der humanen Tuberkelbacillen oder abgeschwächte Rindertuberkelbacillen, andere Geflügeltuberkelbacillen, die Bacillen der Kaltblütertuberkulose oder säurefeste Bacillen. Daneben gingen Bestrebungen einher, die Technik der Impfung durch Aenderung der Applikationsweise des Impfstoffs zu modifizieren. An Stelle der intravenösen Impfung, wie sie v. Behring ausführte, wurde von einigen Seiten die subkutane empfohlen (v. Baumgarten, Lignières, Hutyra). Calmette & Guérin sowie Roux & Vallée suchten durch Einführung lebender wie auch toter Tuberkelbacillen in den Verdauungskanal von Kälbern gegen Perlsucht zu immunisieren. Dieselbe Absicht verfolgte Arloing an Ziegen. Pearson & Gilliland wollten menschliche Tuberkelbacillen dadurch in einem für Immunisierungszwecke geeigneten Sinne günstig beeinflussen, daß sie diese Bacillen, in Kollodiumsäckchen eingeschlossen, längere

Zeit in der Bauchhöhle von Rindern beließen. HEYMANS brachte zum Zwecke der Schutzimpfung mit lebenden Tuberkelbacillen gefüllte und dann dicht verschlossene Schilfsäckchen unter die Haut von Rindern. MOUSSU benützte denselben Impfstoff, führte ihn aber statt in die Unterhaut in die Bauchhöhle ein. Auf diese verschiedenen, hier nur kurz erwähnten Versuche der Immunisierung gegen die Rindertuberkulose wird mit den nachstehenden Ausführungen näher eingegangen werden.

v. Behringsches Schutzimpfungsverfahren (Bovovaccination).

Es ist das Verdienst v. BEHRINGS, der Immunisierung des Rindes gegen die Tuberkulose neue Bahnen gewiesen zu haben. v. BEHRING ging bei der Begründung seines Verfahrens von der Anschauung aus, daß die Erreger der menschlichen und der Rinder-Tuberkulose Varietäten einer und derselben Bacillenart darstellen. Dem JENNER-PASTEURschen Vorbilde folgend, beabsichtigte v. BEHRING eine Immunisierung mit der weniger virulenten Varietät, den menschlichen Tuberkelbacillen, gegen eine Infektion mit der virulenteren, den Rindertuberkelbacillen. Nach einer Reihe von Vorversuchen empfahl er für die Zwecke der Praxis die Verwendung einer 4—6-wöchigen Serumkultur, die aus einem Falle von Lungentuberkulose des Menschen stammte, und die zur Zeit der ersten Veröffentlichung v. BEHRINGS über sein Schutzimpfverfahren gegen die Rindertuberkulose $6^1/_2$ Jahre lang auf Glyzerinbouillon fortgezüchtet worden war.

Nach der ersten Anweisung v. BEHRINGS soll von dieser Kultur 0,001 g, aufgeschwemmt in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung, einem auf Tuberkulin nicht reagierenden Rinde im Alter von 5—7 Monaten intravenös eingespritzt werden; 4 Wochen später erhält das so vorbehandelte Rind eine 25mal größere Dosis, also 0,025 g derselben Kultur, aufgeschwemmt in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in der gleichen Weise eingespritzt.

Dieses Verfahren erfuhr später auf Grund der inzwischen gemachten Erfahrungen verschiedene Aenderungen, die sich sowohl auf die Form und Menge des Impfstoffes als auch auf das Alter der für die Impfung bestimmten Tiere bezogen. Als Impfstoff fanden Tuberkelbacillenreinkulturen Verwendung, die im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet worden waren, ohne daß sie ihre Lebensfähigkeit eingebüßt hatten. Für die Einspritzung muß der pulverförmige Impfstoff im Mörser verrieben und in frisch aufgekochter und nachher wieder abgekühlter, 1-proz. physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig verteilt werden. Zur Erstimpfung erhält ein Rind 0,004 g (1 Immunitätseinheit = 1 I.E.); für die zweite Impfung ist „anderes Tuberkulosevirus, welches mit besonderer Gebrauchsanweisung verschickt wird“, anzuwenden. Bei der ersten Impfung dürfen die Tiere nicht über 12 Monate alt und nicht mit nachweisbaren Krankheitserscheinungen behaftet sein. Der positive Ausfall der Tuberkulinprobe soll kein Hindernis für eine erste Impfung sein, sofern die Tiere nicht mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose behaftet sind. Ist die Reaktion, die einer Tuberkulinreaktion gleich zu achten ist, kräftig und anhaltend, so soll von einer zweiten Impfung abgesehen werden.

Zwei Jahre später (im Jahre 1904) wurden die erwähnten Trockentuberkelbacillen empfohlen; die 5-fache Dosis (5 I.E. = 0,02 g Trocken-Tb.) der nämlichen Bacillen wurde für die zweite Impfung bestimmt, die frühestens 12 Wochen nach der ersten vorgenommen werden dürfe. Geimpft sollen in der Regel nur Tiere im Alter von 3 Wochen bis zu 4 Monaten werden. Gesunde Rinder dieses Alters brauchen, selbst wenn sie einem notorisch tuberkulösen Bestande angehören, nicht vorher mit Tuberkulin geprüft zu werden. Ausnahmsweise kann auch älteres Rindvieh, und zwar bis zu 2 Jahre altes, geimpft werden, jedoch nur dann, wenn die Tiere vollständig frei von Krankheitserscheinungen sind, und wenn eine vorausgegangene Tuberkulinprobe vollständig reaktionslos verlaufen ist. In demselben Jahre bezeichnete v. BEHRING 3 Wochen bis 3 Monate als das geeignetste Alter für die erstmals zu impfenden Tiere.

Im Jahre 1905 gab sodann v. BEHRING eine Anweisung für die Tuberkulose-Schutzimpfungen von Rindern heraus, wonach in der Regel nur gesunde Kälber im Alter von 2—12 Wochen geimpft werden sollen. In Rinderherden,

in denen seuchenartige Erkrankungen, namentlich die Kälberpneumonie und die Maul- und Klauenseuche, herrschen, soll mit dem Beginn des Impfgeschäftes bis zum Erlöschen der Seuchen gewartet werden. Der Impfstoff erhielt nunmehr den Namen Bovovaccin. Im Jahre 1906 erhielt das Bovovaccin zur Erleichterung seiner Verreibung und Aufschwemmung einen Zusatz von Kochsalz.

Die Technik der Bovovaccination ist verhältnismäßig einfach, das Impfverfahren ist in der Praxis leicht durchführbar*).

Wie eine große Reihe von Erfahrungen zeigt, ist die Bovovaccination bei sachgemäßer Durchführung gefahrlos. Es wurden zwar von einigen Versuchsanstellern im Anschluß an die Impfung bei Rindern vorübergehend Atembeschwerden, Durchfall, Zittern des Körpers, Appetitstörungen, Hustenanfälle beobachtet. Diese Symptome, die öfter und ausgeprägter bei der zweiten Impfung vorkommen, sind meistens am Tage nach der Impfung verschwunden. Zur Vermeidung ungünstiger Folgen ist zu beachten, daß nur gesunde, namentlich nicht mit Pneumonie behaftete Kälber geimpft werden. Es empfiehlt sich, die Temperatur der Impfflüssigkeit vor der Injektion auf Körperwärme zu bringen (Lorenz). Von einigen Seiten wird über nachteilige Folgen bei der Impfung berichtet. So mußten z. B. in einem Bestande, in dem Marks die Impfungen vornahm, mehrere Kälber (5 von 26 geimpften) einige Stunden nach der Impfung geschlachtet werden. Casper teilt mit, daß 2 Kälber kurze Zeit nach der Impfung zugrunde gingen, ohne daß die unmittelbare Todesursache hatte festgestellt werden können. In 3 anderen Fällen hat sich bei 3 Kälbern einige Wochen nach der Impfung eine Tuberkulose entwickelt, die nach Ansicht der beteiligten Tierärzte nur auf die Impfung zurückgeführt werden konnte.

Aehnliche Beobachtungen liegen von Kern vor. Jedoch verschwinden diese wenigen Fälle im Vergleich mit der großen Zahl von Impfungen, die ohne Zufälle verlaufen sind.

Von verschiedenen Seiten wurde auf die Ungleichmäßigkeit in der Virulenz der einzelnen Präparate des Bovovaccin hingewiesen, von denen ein Teil für Meerschweinchen avirulent, ein anderer virulent war (Rossignol & Vallée, Thomassen, Weber & Titze, Régner & Stenström, Nowak, Dammann).

Die Wirksamkeit seines Schutzimpfungsverfahrens ist nach v. Behring zur Genüge bewiesen durch die Tatsache, „daß die vorbehandelten Rinder nicht nur mit dem Leben davon kommen nach Infektion mit für Kontrollrinder tödlichen Dosen von Rindertuberkelbacillen, sondern daß sie auch nach monatelanger Beobachtung nichts von klinisch erkennbaren Krankheitssymptomen zeigen.“ Da aber die Bedingungen für die Ansteckung der Rinder unter den wirtschaftlichen Verhältnissen andere sind als bei den Laboratoriumsversuchen, so mußten, ehe ein maßgebendes Urteil über die Bovovaccination gefällt werden konnte, die Ergebnisse einer größeren Zahl derartiger Versuche abgewartet werden.

Bei der großen Bedeutung, die einer Erfolg versprechenden Immunisierung gegen die Tuberkulose des Rindes zukommt, ist es verständlich, daß eine Reihe von Forschern in verschiedenen Ländern alsbald nach Bekanntwerden des v. Behringschen Schutzimpfverfahrens sich mit seiner Prüfung beschäftigten. Die Ergebnisse solcher Nachprüfungen liegen nunmehr in größerer Zahl vor.

Nachprüfung des v. Behringschen Impfverfahrens.

Ebeling hat von Februar 1903 bis zu Ende des Jahres 1904 in Woldegk in Mecklenburg insgesamt 1126 Kälber nach v. Behring geimpft. Davon waren zur Zeit seiner Veröffentlichung 759 Stück der zweiten Impfung unterzogen worden. 37 dieser Kälber wurden aus verschiedenen Gründen und Anlässen geschlachtet; von diesen zeigte sich nur ein einziges tuberkulös; nach Ebeling

*) Für die Ausführung der Schutzimpfung nach v. Behring ist vom Behringwerk in Marburg a. d. Lahn eine Anweisung herausgegeben worden.

war dieses Rind zur Zeit der Impfung höchst wahrscheinlich schon infiziert. Wie Römer mitteilt, hat Ebeling bei 2—3-jährigen Impflingen Tuberkulinprüfungen vorgenommen mit dem Ergebnis, daß in etwa 28 Proz. der Fälle eine Reaktion eintrat, während vor Einführung der Schutzimpfung 80—100 Proz. reagiert hatten. Nach Römer ist zu berücksichtigen, daß unter den geimpften und reagierenden Rindern sich verschiedene befanden, die zum großen Teil nur einmal und mit der Hälfte der gewöhnlichen Erstimpfungsdosis behandelt worden sind.

v. Behring kaufte im Jahre 1904 von den in Mecklenburg schutzgeimpften Rindern 50 an. Diese Rinder stammten nach Römer aus stark verseuchten Beständen, sie waren als Kälber einer einmaligen Schutzimpfung unterzogen worden. Im Jahre 1905 wurden sie einer zweiten Impfung unterzogen und 8 Monate später der Tuberkulinprobe. Bei dieser Probe reagierten 3 typisch, 2 zweifelhaft.

Hutyra hat eine Reihe von Versuchen bei Kälbern und Jungrindern angestellt. Es ergab sich dabei eine deutliche Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der bovovaccinierten und später intravenös oder subkutan künstlich infizierten Kälber. Indessen zeigte sich bei weiteren Versuchen, daß die unmittelbar zweifellos erhöhte Resistenz später wieder abnahm und nach Ablauf von $1^1/_2$ Jahren bereits wieder vollständig verschwunden sein kann.

Die von Thomassen in Holland angestellten Nachprüfungen der Bovovaccination führten zu keinem günstigen Ergebnis. Indessen anerkennt v. Behring die Versuche Thomassens nicht, weil bei der Versuchsanordnung in mehrfacher Hinsicht von den Vorschriften für die Bovovaccination abgewichen worden sei.

Auf dem internationalen tierärztlichen Kongreß in Budapest im Jahre 1905 machte Lorenz Mitteilungen über seine in 246, meist kleinbäuerlichen Beständen an etwa 940 Tieren vorgenommenen Impfungen nach dem v. Behringschen Verfahren. Die meisten Impflinge waren bei der ersten Impfung weniger als 4 Monate alt. Ein abschließendes Urteil konnte Lorenz in seinem Berichte noch nicht fällen; immerhin bezeichnete er die erzielten Erfolge als ermutigende. Von 21 geschlachteten Tieren waren 17 tuberkulosefrei; von den 4 tuberkulösen Tieren hatte eines nur ganz geringfügige tuberkulöse Herde aufzuweisen. Bei einer Prüfung von 78 vaccinierten Tieren mit Tuberkulin zeigten 51 = 65,4 Proz. keine, 11 = 14,1 Proz. eine geringere, 11 = 14,1 Proz. eine etwas stärkere, 4 = 5,1 Proz. starke und 1 = 1,3 Proz. sehr starke Reaktion.

Es hatte demnach unter den 78 Tieren die nicht geringe Zahl von etwa 35 Proz. reagiert. Lorenz ist geneigt, in dieser Reaktion auf Tuberkulin den Ausdruck der Ueberempfindlichkeit, wenigstens bei einem Teil der Tiere, zu sehen. Weitere Mitteilungen über diese Versuche hat Lorenz nicht veröffentlicht.

In Frankreich haben Rossignol & Vallée Untersuchungen über die v. Behringsche Methode angestellt. Zu ihren in Melun und Alfort ausgeführten Versuchen dienten 20 Rinder im Alter von 6—12 Monaten, ebenso viele und ebenso alte Tiere waren für die Kontrolle bestimmt.

In ihrem ersten Berichte, der sich auf die Kenntnis der Versuchsergebnisse, wie sie an den durch subkutane und intravenöse Impfung mit Rindertuberkelbacillen geprüften Rindern gewonnen wurden, und auf die Tuberkulinprobe bei den natürlich infizierten stützte, kamen die französischen Forscher zu dem Schluß, daß die v. Behringsche Methode für die Impflinge unschädlich sei, die vaccinierten Tiere auch der natürlichen Infektion, wenigstens einige Monate lang, zu widerstehen vermögen und daß die Bovovaccination imstande sei, die Tiere gegen sehr schwere experimentelle Infektionen zu schützen.

In einem zweiten Berichte teilen Rossignol & Vallée das Endergebnis der mit zwei Rindern angestellten Kohabitationsversuche mit; sodann berichten sie über einen weiteren Versuch mit zwei anderen Rindern, die ein Jahr nach der zweiten Schutzimpfung auf intravenösem Wege mit 2 mg einer Rinder-Tuberkelbacillenkultur infiziert wurden. Das eine der beiden vaccinierten Rinder starb 50 Tage danach an einer akuten, sehr ausgedehnten Lungentuberkulose, während das zweite zur Zeit der Berichterstattung noch gesund zu sein schien.

Das nunmehr von Rossignol & Vallée über die Bovovaccination gewonnene Ergebnis lautet weniger günstig und geht dahin: 1) daß die etwa 3 Monate nach der Vaccination bei den schutzgeimpften Tieren vorhandene, ausgesprochene Widerstandsfähigkeit gegenüber der künstlichen intravenösen Infektion sehr schnell wieder verschwindet und bei manchen Impflingen schon nach einem Jahr verschwunden ist; 2) daß die Resistenz der bovovaccinierten Tiere gegen-

über der natürlichen Tuberkuloseinfektion wenig ausgesprochen ist und nicht länger als einige Monate dauert.

Ueber die in Belgien ausgeführten Schutzimpfversuche gegen die Tuberkulose ist von Degive, Stubbé, Mullie und Liénaux berichtet worden. Zu diesen Versuchen standen 10 Kälber zur Verfügung, von denen jedoch zwei bald nach der Impfung an Bronchopneumonie eingingen. Außer der Bovovaccination fand auch die subkutane Impfung nach v. Baumgarten Anwendung. Die Prüfung der Rinder auf ihre Widerstandsfähigkeit wurde sowohl durch künstliche subkutane, intravenöse und intestinale Infektion als auch durch natürliche Ansteckung vorgenommen.

Die erzielte Schutzwirkung war keine gleichmäßige; ein Teil der geimpften Rinder zeigte sich bei der Probeinfektion widerstandsfähig, während ein anderer Teil erkrankte. Die Ungleichheit in der Wirkung der Schutzimpfung beruhte nach Ansicht der belgischen Forscher teils in der nicht ganz einwandfreien Form des Impfstoffs, die eine gleichmäßige Dosierung ausschließe, teils in dem Umstand, daß die Schutzwirkung nicht unmittelbar nach der Impfung, vielmehr erst später erreicht werde; in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität könne eine natürliche Ansteckung zustande kommen. Um dies zu verhüten, verlangen sie, daß die Rinder bis zum sicheren Eintritt der Immunität in einwandfreien Stallungen gehalten werden.

Die subkutane Schutzimpfung nach v. Baumgarten ist nach Ansicht der belgischen Forscher der v. Behringschen gleichwertig. Die aus den Versuchen gezogenen Schlußfolgerungen, daß die Impflinge der natürlichen Ansteckung zu widerstehen vermögen, findet in den Versuchen keine ausreichende Stütze.

In Italien sind unter Mazzinis Leitung von Belfanti und Stazzi Versuche angestellt worden, aus denen sich die Unschädlichkeit des v. Behringschen Verfahrens ergeben hat und weiterhin die Tatsache, daß die nach v. Behring geimpften jungen Rinder eine erhöhte Resistenz aufweisen gegen eine subkutane Infektion mit aktivem tuberkulösen Virus. Belfanti & Stazzi betonen allerdings, daß die geimpften Tiere während einer gewissen Zeit (etwa 5 Monate lang) gegen eine natürliche Infektion in hohem Grade empfänglich sind. Sie empfehlen während dieser Zeit die Anwendung von Schutzmaßnahmen gegen eine Infektion.

Ueber günstige Erfolge bei der praktischen Anwendung der v. Behringschen Methode berichtet Strelinger. Er hat auf der dem Prinzen Ludwig von Bayern gehörigen Domäne Sárvár in Ungarn in den Jahren 1902—1905 im ganzen 880 Kälber der Schutzimpfung nach v. Behring unterzogen.

Bei der im Jahre 1905 vorgenommenen Tuberkulinprüfung reagierten von 590 Tieren nur 9 = 1,5 Proz.; bei 4 von diesen Tieren lag die letzte Schutzimpfung noch nicht 1 Jahr zurück, weshalb Strelinger annimmt, daß bei ihnen eine Tuberkulinüberempfindlichkeit vorlag. Das Problem einer rationellen Rindertuberkulosebekämpfung ist nach Strelinger mit der Bovovaccination als gelöst zu betrachten.

Gegen die Strelingerschen Ergebnisse wendet Hutyra ein, daß die Beurteilung des Ergebnisses der Tuberkulinprobe nicht streng genug gewesen sei, insofern, als Strelinger nur die nach v. Behrings Vorgang mit III bezeichnete „lang hingezogene Fieberreaktion mit allgemeinen Krankheitserscheinungen" berücksichtigte. Erwähnt sei noch, daß in Sárvár neben der v. Behringschen Impfung gleichzeitig prophylaktisch-hygienische Maßnahmen durchgeführt wurden.

Im Jahre 1908 berichtet Strelinger über seine weiteren bis dahin mit der Bovovaccination erzielten Ergebnisse. Gegen Ende 1907 und zu Anfang 1908 wurden insgesamt 686 Tiere mit Tuberkulin geimpft. Bei den ältesten lag die Immunisierung $5^1/_2$ Jahre, bei den jüngsten 2 Jahre zurück. Von den Impflingen reagierten insgesamt 66 = 9,6 Proz. In diesem Ergebnis sieht Strelinger einen sehr schönen Erfolg, da vor der Einführung der Schutzimpfung selbst von künstlich aufgezogenen 2-jährigen Tieren 50 Proz. reagierten. Er empfiehlt die v. Behringsche Bovovaccination angelegentlichst, eine jährliche Wiederholung der Impfung hält er für überflüssig, dafür empfiehlt er die gleichzeitige Durchführung des Bangschen und Ostertagschen Verfahrens.

Schricker nahm die Schutzimpfung nach v. Behring in 7 Stallungen vor; er impfte nicht nur Kälber sondern auch Jungrinder bis zu 2 Jahren, soweit sie nicht auf Tuberkulin reagiert hatten, insgesamt 76 Tiere. Er prüfte die Tiere 1 Jahr nach der Schutzimpfung mit Tuberkulin, wobei kein Tier ausgesprochen, 2 Tiere zweifelhaft reagiert haben sollen. Jedoch ist zu beachten, worauf schon Eber hinwies, daß die von Schricker bei der Beurteilung der Tuberkulinprobe angelegte Maßstab vor der Kritik nicht bestehen kann.

Die von SCHRICKER gezogene Schlußfolgerung, die Schutzimpfung der Kälber unter 4 Monaten sei imstande gewesen, die Widerstandsfähigkeit der Tiere starker, natürlicher Ansteckung gegenüber bedeutend zu erhöhen, sofern sie noch nicht mit tuberkulösen Herderkrankungen behaftet waren, findet in seinen Mitteilungen keine Stütze. Seine Untersuchungen sind für die Bewertung der Bovovaccination unzulänglich.

Nach KERN, der einige Versuche an Kälbern anstellte, ist es möglich, Rinder für zwei Jahre und darüber hinaus gegen eine natürliche Tuberkuloseinfektion widerstandsfähig zu machen.

DAMMANN prüfte 3 mit Bovovaccin vorbehandelte Bullenkälber und einen Schafbock auf ihre Immunität, indem er sie mit virulenten Perlsuchtkulturen intravenös infizierte. Nur eines der Tiere, ein Kalb, widerstand der künstlichen Infektion, während die 3 übrigen Versuchstiere ebenso tuberkulös wurden, wie die drei gleichzeitig mit derselben Kulturaufschwemmung auf demselben Wege infizierten Kontrolltiere. Die DAMMANNschen Versuche gewähren demnach keinen Anhaltspunkt für die Dauer eines etwaigen Impfschutzes.

In einem zweiten Bericht gibt DAMMANN das Ergebnis seiner Versuche bekannt, die Auskunft darüber erbringen sollten, ob der durch die Impfung mit dem Bovovaccin zu erzielende Schutz gegenüber einer natürlichen Infektion standzuhalten vermöchte. Um diese Frage zu entscheiden, brachte er schutzgeimpfte Rinder in zwei mit Tuberkulose verseuchte Viehbestände. In beiden waren günstige Voraussetzungen für die Versuche insofern gegeben, als in dem einen (Domäne Gronde) ein häufiger Viehankauf und ein mangelhafter Stall, in dem anderen (Rittergut Jeinsen) die ausschließliche Stallhaltung des Viehs und eine intensive Ausnützung der Kühe für die Milchleistung die Entstehung und Verbreitung der Tuberkulose begünstigten. Die für die natürliche Probeinfektion ausgewählten, der Schutzimpfung zu unterwerfenden Tiere wurden in zwei Gruppen gebracht. Der ersten Gruppe gehörten 6 weibliche Versuchskälber an, die aus einem notorisch tuberkulosefreien Bestande stammten und auf die Tuberkulinprüfung nicht reagiert hatten. Die Kälber der zweiten Gruppe waren als äußerlich gesunde angekauft und entsprechend dem Vorschlage von v. BEHRING zuvor nicht mit Tuberkulin geprüft worden. 4 weibliche Kälber waren Versuchstiere, 2 dienten zur Kontrolle. In die Domäne Gronde wurden 4 immunisierte Kälber der ersten Gruppe und 2 Kontrollkälber eingestellt, sowie 2 immunisierte Kälber der zweiten Gruppe und ein Kontrollkalb. Je 2 weitere immunisierte Kälber und je 1 Kontrollkalb aus jeder Gruppe wurden nach dem Rittergut Jeinsen verbracht. Die Versuchs- und Kontrolltiere dienten auf den beiden Gütern den gleichen Nutzungszwecken wie die übrigen dort aufgestellten Tiere, sie wurden auch zur Zucht verwendet. Alljährlich wurden die Tiere während ihres Aufenthaltes auf den beiden Gütern der Tuberkulinprüfung unterzogen.

Aus den Schlachtbefunden, die bis zum Jahre 1910 von sämtlichen Versuchstieren vorlagen, ergab sich hinsichtlich der Schutzkraft des Bovovaccins folgendes:

Von den insgesamt 11 vorschriftsmäßig der Bovovaccination unterworfenen Tieren sind durch Kohabitation infiziert worden 7 Tiere = 63,6 Proz., von den 5 Kontrolltieren 4. Aus diesen Ergebnissen zieht DAMMANN den Schluß, daß die v. BEHRINGsche Bovovaccination für sich allein den Kälbern einen sicheren Schutz wie gegen die künstliche, so auch gegen eine spätere natürliche Tuberkuloseinfektion nicht zu verleihen vermag.

Nach LELLMANN, der 10 Versuchstiere der Bovovaccination unterzog und sie nachher künstlich intravenös oder per os infizierte, soll die künstliche Immunität 4 Monate bis 2 Jahre anhalten können, nach ONDRACEK sogar 3 Jahre.

Im Kaiserlichen Gesundheitsamte sind von WEBER & TITZE Untersuchungen über die Bovovaccination ausgeführt worden. Sie benützten zu ihren Versuchen insgesamt 12 Kälber im Alter von 6—8 Wochen. Diese genau nach der v. BEHRINGschen Vorschrift geimpften Tiere wurden $2^1/_2$—9 Monate nach der zweiten Impfung auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen eine Infektion mit Rindertuberkelbacillen geprüft. Es geschah dies durch Einspritzen der Bacillen in die Blutbahn oder unter die Haut, oder durch Inhalation oder endlich auf dem Wege der Fütterung. Ein anderer Teil der Versuchskälber wurde der natürlichen Infektion ausgesetzt. Die Ergebnisse waren nicht günstig. Weder gegen die künstliche noch gegen die natürliche Infektion erwiesen sich die geimpften Rinder ausreichend geschützt.

WEBER, TITZE und JÖRN stellten weiterhin in der Praxis Versuche mit der Bovovaccination an. Auf zwei Rittergütern in Mecklenburg wurden insgesamt 206 gesunde Rinder mit Bovovaccin geimpft. Die Beurteilung des prak-

tischen Wertes der Bovovaccination geschah an der Hand von Tuberkulinimpfungen, und zwar wurden die immunisierten Tiere frühestens 1 Jahr nach der zweiten Impfung und weiterhin jährlich 1mal tuberkulinisiert.

Auf Grund des dabei erzielten Ergebnisses schien es zwar, als ob die Bovovaccination einer Zahl von Tieren vorübergehend, etwa während der Dauer eines Jahres, eine höhere Widerstandskraft verliehen hätte, aber ein offensichtlicher Nutzen ließ sich nicht nachweisen.

In einem nach der Bangschen Methode tuberkulosefrei gemachten Bestande breitete sich die Tuberkulose nach Einstellung dieses Verfahrens unter den nach v. Behring schutzgeimpften Rindern ebenso rasch aus wie unter den nicht schutzgeimpften.

Smith hat in Amerika an 35 Kälbern Versuche mit der v. Behringschen Methode durchgeführt. Er kam auf Grund seiner Versuche zu der Ueberzeugung, daß sich durch die Impfung eine kürzere oder längere, dem Grade nach verschiedene Resistenz erzielen lasse, die sowohl von dem geimpften Tier als auch von dem zur Impfung benützten Virus abhängig sei. Eine stärkere Wirkung als mit Bovovaccin ist nach Smith mit frischen menschlichen Kulturen zu erzielen, jedoch niemals eine dauernde Immunität. Smith schlägt vor, zur ersten Impfung humane, zur zweiten abgeschwächte bovine Tuberkelbacillen zu verwenden.

Regnér & Stenström haben im Auftrage der Schwedischen Landwirtschaftlichen Direktion das v. Behringsche Verfahren einer genauen Prüfung unterzogen. Es sollte durch ihre Versuche ermittelt werden, ob diese Methode imstande sei, vollständig oder teilweise das Bangsche Verfahren der Tuberkulosetilgung zu ersetzen.

Zu der Prüfung wurden insgesamt 158 Impflinge herangezogen in 9 Stallungen, die stark mit Tuberkulose verseucht waren. Die Impflinge waren 11 Tage bis 4 Monate alt, 3 standen im Alter von über 4 Monaten. Die Impfungen wurden streng nach der v. Behringschen Anweisung ausgeführt. In den Beständen blieb der dritte Teil der jeweils vorhandenen Kälber zur Kontrolle ungeimpft.

Die Ergebnisse entsprachen den Erwartungen nicht. Von den schutzgeimpften Tieren wurden insgesamt 142 mit Tuberkulin geprüft. 87 Stück = 61 Proz. von den geimpften Tieren reagierten positiv, von den Kontrolltieren unter 61 Rindern 36—59 Proz. Nach Regnér & Stenström vermag die Bovovaccination für sich allein, ohne die gleichzeitige Anwendung hygienischer Maßnahmen (Isolierung, Sterilisation der den Kälbern gereichten Milch) im Kampfe gegen die Tuberkulose der Rinder nichts zu erreichen. Der Umstand, daß die Versuche in stark mit Tuberkulose verseuchten Beständen vorgenommen wurden, hat nach Ansicht der schwedischen Forscher zweifellos störend auf ihren Verlauf eingewirkt. Jedoch betonen sie, daß in dieser Hinsicht die v. Behringsche Anweisung kein Verbot enthalte.

Um über die Wirkung der Bovovaccination im Verein mit hygienischen Maßnahmen Auskunft zu erlangen, haben Regnér & Stenström seit 1906 mit Impfungen begonnen bei Kälbern, die vor der Impfung und einige Zeit danach gegen eine Ansteckung geschützt waren. Die Mitteilung ihrer Ergebnisse haben sie für später in Aussicht gestellt. Bei ihren Versuchen konnten Regnér & Stenström in gewissen Fällen eine zweifellose therapeutische Wirkung feststellen.

Sehr eingehend hat sich Eber mit der v. Behringschen Bovovaccination befaßt.

Von seinen eigenen Versuchen sei erwähnt, daß zunächst 4 nach v. Behring immunisierte Rinder und 3 Kontrollrinder verwendet wurden. Er teilte die Tiere in zwei Gruppen und brachte sie mit zahlreichen künstlich tuberkulös gemachten Rindern in möglichst innige Berührung und damit also in die Verhältnisse einer verstärkten natürlichen Ansteckung. Bei der Schlachtung erwiesen sich sowohl die Versuchs- als die Kontrollrinder tuberkulös; ein durchgreifender Unterschied in der Widerstandsfähigkeit der Versuchs- und Kontrolltiere gegenüber der natürlichen Infektion war nicht festzustellen.

Außerdem hat Eber Versuche mit der Bovovaccination in der Praxis auf 8 Gütern angestellt. Insgesamt wurden ihr 213 Rinder unterzogen; 10 Rinder starben vor der Ausführung der zweiten Impfung. Zur Entscheidung der Frage über die Wirksamkeit der Impfungen wurde in der Hauptsache die Tuberkulinimpfung herangezogen. 148 vorschriftsmäßig schutzgeimpfte Rinder wurden nachträglich tuberkulinisiert. Von ihnen reagierten 119, und zwar im Alter von $^1/_2$—2 Jahren 41 = 34,5 Proz. und von 29 über 2 Jahre alten Rindern 15 =

51,7 Proz. Der Prozentsatz der reagierenden Tiere war also um so höher, je längere Zeit zwischen der Vaccination und der Tuberkulinimpfung lag. Eber kommt zu dem Schluß, daß die Schutzimpfung ohne erkennbaren Einfluß auf die mit dem Alter und der gesteigerten wirtschaftlichen Ausnutzung zunehmende Tuberkuloseverseuchung des Nachwuchses geblieben sei.

Nach Römer sind bei den Tuberkulinprüfungen, die bei den auf den Gütern des Erzherzogs Friedrich von Oesterreich in Teschen bovovaccinierten Rindern 3 Monate nach der letzten Schutzimpfung vorgenommen wurden, günstige Ergebnisse erzielt worden. Auf einem dieser Güter reagierten unter 30 immunisierten Rindern 4; eines der reagierenden wurde getötet, aber frei von Tuberkulose befunden. Auf einem zweiten Gute reagierten von 30 Tieren 2; auf einem dritten von 39 geimpften eines. Auf einem weiteren Gute reagierten von 55 Rindern 4. Von 18 Tieren eines fünften Gutes reagierten 6; 5 dieser reagierenden waren mit sterilisierter Milch aufgezogen worden und noch nie mit tuberkulösen Rindern in Berührung gekommen, auch lag die letzte Schutzimpfung dieser Tiere erst 2 Monate zurück, außerdem zeigte sich eines der 5 reagierenden Tiere bei der Schlachtung frei von Tuberkulose. Römer ist daher geneigt, den positiven Ausfall der Tuberkulinprobe in diesen Fällen als Ueberempfindlichkeit zu deuten.

Zu diesen günstigen Erfahrungen auf den beiden genannten ungarischen Gütern bemerkt Hutyra, daß auf beiden neben der Impfung prophylaktisch-hygienische Maßnahmen getroffen wurden und es sich daher schwer entscheiden lasse, ob und bis zu welchem Grade auch die letzteren an den schönen Erfolgen mitgewirkt haben.

Nowak hat in dem Zeitraum von Ende 1903 bis zum Mai 1907 in 4 Beständen 332 Kälber genau nach der v. Behringschen Methode immunisiert. In dem tuberkulosefreien fünften Bestand wurden 27 Stück einmal schutzgeimpft, um festzustellen, ob die Methode in der Tat unschädlich sei und ob nicht etwa durch das Impfen den Impfungen Tuberkulose beigebracht wird. Dies war nicht der Fall.

Als im Jahre 1905 die Tuberkulinprüfung bei den geimpften Tieren, soweit sie noch vorhanden waren, vorgenommen wurde, reagierte beinahe die Hälfte (44 Proz.) der 105 geprüften, immunisierten Tiere. Zur Kontrolle der Tuberkulinprobe auf ihre Zuverlässigkeit wurde ein Teil der reagierenden Tiere geschlachtet; es zeigte sich dabei eine völlige Uebereinstimmung zwischen dem Ergebnis der Tuberkulinprobe und dem Schlachtbefund. Auf Grund seiner Versuche kommt Nowak zu dem Schluß, daß die Methode der praktischen Bedeutung entbehre und man mit ihr nicht imstande sei, Rinder gegen eine natürliche Infektion mit Rindertuberkulose zu schützen.

Beurteilung der Bovovaccination.

Um über die Frage der Dauer der Schutzwirkung des v. Behringschen Impfverfahrens Auskunft zu erlangen, haben die verschiedenen Versuchsansteller die schutzgeimpften Rinder kürzere oder längere Zeit nach der Impfung einer Kontrollinfektion unterzogen. Es geschah dies meistens durch subkutane oder intravenöse Impfung der Tiere mit virulenten Perlsuchtbacillen; in anderen Fällen wurden die schutzgeimpften Tiere durch Inhalation oder durch Verfütterung solcher Bacillen oder auf dem Wege der natürlichen Infektion auf ihre Widerstandsfähigkeit geprüft.

Nach der übereinstimmenden Aeußerung der überwiegenden Mehrzahl der beteiligten Forscher waren die Ergebnisse keineswegs günstig. Selbst wenn man von den intravenösen und subkutanen Probeinfektionen ganz absieht, da ja nach v. Behrings eigener Angabe die nach seiner Methode immunisierten Rinder solchen Prüfungen nicht zu widerstehen vermögen, so hat sich gezeigt, daß die Bovovaccination gegenüber der natürlichen Infektion keinen genügenden Schutz zu verleihen vermag. Nach Weber & Titze hält sie günstigstenfalls etwa 1 Jahr vor. Aehnlich lautet das Urteil von Rossignol

& Vallée, Hutyra, Dammann u. a. In seinem schon mehrfach erwähnten Vortrage in Posen teilte auch Römer mit, daß sich der Impfschutz bloß auf ein Jahr erstrecke. Es liegt nahe, zum Zweck der Verlängerung des Impfschutzes eine Wiederholung der Schutzimpfung vorzunehmen. Aber ganz abgesehen von den wirtschaftlichen Unzuträglichkeiten, die ein solches Verfahren mit sich bringen würde, besteht noch die Gefahr der Ausscheidung von Tuberkelbacillen durch die Milch und die Beschränkung in der Verwertung des Fleisches der geimpften Tiere. Die Gefahr der Ausscheidung der Tuberkelbacillen mit der Milch hält Römer für unbedenklich, wenn die Wiederholung der Impfung auf den Anfang des zweiten und vielleicht den Beginn des dritten Lebensjahres beschränkt werde. Unter der Voraussetzung, daß die Rinder zum ersten Mal mit $2^1/_2$ Jahren kalben, soll die Wiederholung der Bovovaccination spätestens im ersten Monat des dritten Lebensjahres vorgenommen werden. Aber selbst wenn die Römerschen Vorschläge befolgt würden, würde es nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen mit der Bovovaccination sehr zweifelhaft sein, ob damit ein erheblich größerer Nutzen im Kampfe gegen die Rindertuberkulose erreicht werden würde.

Versuche zur Immunisierung mit lebenden menschlichen Tuberkelbacillen.

Auf dem internationalen Kongreß in Budapest (1905) erstattete Pearson einen summarischen Bericht über die von ihm in Gemeinschaft mit Gilliland ausgeführten Versuche. Danach soll sich durch intravenöse Einverleibung von menschlichen Tuberkelbacillen bei Rindern eine erhöhte Resistenz gegen Tuberkulose erzielen lassen, deren Grad von der Virulenz des zur Impfung benützten Stammes und von der Zahl der vorgenommenen Impfungen abhängig sei.

Thomassen empfahl eine dreimalige, in 4-wöchigen Zeitabständen auszuführende, intravenöse Impfung mit wenig virulenten, frisch gezüchteten, menschlichen Tuberkelbacillen und die Verwendung von 1 mg zur ersten, 1 cg zur zweiten, 2 cg zur dritten Impfung.

Hutyra impfte 3 Rinder im Alter von $3^1/_2$—9 Monaten mit drei frisch gezüchteten Kulturen des menschlichen Typus intravenös. Die mit lebenden menschlichen Tuberkelbacillen behandelten Rinder zeigten bei einer späteren Probeinfektion eine höhere Widerstandskraft als die in gleicher Weise geprüften bovovaccinierten Rinder.

Weber & Titze spritzten zum Zwecke der Immunisierung 7 Rindern im Alter von 8—12 Monaten 5 cg menschlicher, auf Glyzerinbouillon gewachsener Tuberkelbacillen intravenös ein. Frühestens 5 Monate, spätestens 2 Jahre nach der Vorbehandlung wurden die einzelnen Tiere zur Prüfung ihrer Widerstandsfähigkeit mit virulenten Perlsuchtbacillen subkutan und intravenös nachgeimpft. Dabei ergab sich, daß diejenigen Tiere, die erst ein Jahr nach der Schutzimpfung infiziert worden waren, bedeutend schwerere Veränderungen aufwiesen als die schon nach 5—6 Monaten geprüften. Ein Rind, das 2 Jahre nach der Immunisierung intravenös nachgeimpft wurde, erlag der Impfung schon nach 21 Tagen und verhielt sich genau so wie ein nicht vorbehandeltes Tier. Erwähnt mag noch werden das auch im Verlaufe anderer Tuberkulose-Immunisierungsversuche bei den immunisierten, mit Perlsuchtbacillen nachgeimpften Rindern zuweilen beobachtete Auftreten tuberkulöser Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute, der Augen und der Geschlechtsorgane.

Schutzimpfungen mit Tauruman.

Koch, Schütz, Neufeld und Miessner sahen eine immunisierende Wirkung von der zweimaligen intravenösen Injektion einer abgeschwächten Perlsuchtbacillenkultur, angewandt in der Dosis von 0,01 g und in einem Zeitabstand von etwa 8 Wochen. Später benutzten sie neben einer abgeschwächten

Perlsuchtkultur verschiedene Stämme menschlicher Tuberkelbacillen. Bei der ersten Einspritzung erhielt ein Teil der Kälber je 1 cg, ein anderer Teil je 2 cg Tuberkelbacillen, in 5 bzw. 10 ccm 0,8-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, intravenös; bei der zweiten Impfung wurden für alle Kälber in gleicher Weise je 5 cg der gleichen Kultur benützt. Zwischen der ersten und zweiten Impfung lag durchschnittlich ein Zeitraum von 1—2 Monaten. Nach der ersten Einspritzung stieg die Körpertemperatur auf 40—41° C und hielt sich mehrere Tage lang auf dieser Höhe. Unmittelbar nach der zweiten Einspritzung folgte ebenfalls eine Temperatursteigerung, die jedoch nur wenige Tage anhielt und das Allgemeinbefinden der Kälber nicht störte.

Zur Prüfung der Kälber auf Immunität spritzten sie sämtlichen Tieren 2 cg einer Perlsuchtkultur intravenös ein, von der schon der 40. Teil genügte, um bei einem Kalbe innerhalb 20—30 Tagen eine tödlich verlaufende akute Miliartuberkulose hervorzurufen.

Die Prüfung von 6 der insgesamt 18 schutzgeimpften Kälber wurde etwa 40 Tage nach der zweiten Injektion vorgenommen. Diese Kontrollimpfung überstanden nur 3 Kälber, während die übrigen drei bei der Obduktion sich als tuberkulös erwiesen. Den teilweisen Mißerfolg in dieser Versuchsreihe glaubten die Forscher auf den zu kurzen Zeitraum, der zwischen der zweiten Schutz- und der Kontrollimpfung lag, zurückführen zu müssen. Deshalb nahmen sie die Prüfung der übrigen Kälber erst 12 Wochen nach der letzten Vorbehandlung mit Bacillen der menschlichen Tuberkulose vor, und zwar mit dem Ergebnis, daß alle Tiere mit Ausnahme von zweien, die verhältnismäßig geringfügige Residuen von älteren tuberkulösen Prozessen aufwiesen, völlig gesund blieben.

Auf Grund ihrer Versuche kamen Koch, Schütz, Neufeld & Miessner zu dem Schluß, daß die Vorbehandlung mit Bacillen der menschlichen Tuberkulose in der bezeichneten Weise Rindern einen sehr hohen Grad von Immunität gegen Perlsucht zu verleihen vermag, daß jedoch eine längere Zeit verstreicht, bis sich die Immunität zu voller Höhe entwickelt.

Die erzielte Wirkung war unabhängig von den Bacillenstämmen, mit allen konnte die Immunität in gleicher Weise erzielt werden.

Wie mit Bacillen der menschlichen Tuberkulose, so gelang auch die Immunisierung mit einem abgeschwächten Perlsuchtbacillenstamm von genau bekannter Virulenz.

Um die zweimalige Impfung, der vom praktischen Gesichtspunkte aus verschiedene Mängel anhaften, zu umgehen, versuchten Koch, Schütz, Neufeld & Miessner die Immunisierung durch eine einmalige Einspritzung größerer Mengen menschlicher Tuberkelbacillen zu erreichen. Nach ihren Versuchen soll es durch eine einmalige Einspritzung von 1 bis 3 cg Bacillen der menschlichen Tuberkulose bzw. mit abgeschwächten Bacillen der Perlsucht gelingen, Rinder gegen hochvirulente Bacillen der Perlsucht zu immunisieren. Die hierzu benutzten und auf Glyzerinbouillon gezüchteten Bacillen müssen ein Alter von 30 bis 40 Tagen haben. Sie werden zwischen Fließpapier getrocknet; die erforderliche Menge wird mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung allmählich verrieben und intravenös eingespritzt. Die volle Immunität der geimpften Kälber tritt erst nach Verlauf von ca. 3 Monaten ein.

Später wurde der nach der Vorschrift von R. Koch & Schütz hergestellte Impfstoff unter dem Namen „Tauruman“ in den Handel gebracht in Form einer in Glasröhrchen eingeschmolzenen Aufschwemmung lebender menschlicher Tuberkelbacillen in Kochsalzlösung. In der Vorschrift war zum Ausdruck gebracht, daß die Impfung nur an gesunden Rindern, und zwar, wenn irgend möglich, schon im ersten Lebensmonat, vorgenommen werden soll. Vor-

gesehen war nur eine einmalige intravenöse Impfung von 10 ccm Tauruman. Im Kaiserlichen Gesundheitsamte wurde von WEBER & TITZE in derselben Weise wie die Prüfung des Bovovaccins diejenige des Taurumans vorgenommen.

Die zu diesem Versuche dienenden Rinder wurden im Alter von 3 Wochen mit Tauruman geimpft. Die Tiere stammten aus tierärztlich überwachten Stallungen. Kälber, die unmittelbar nach der intravenösen Einverleibung des Taurumans eine reaktive Temperatursteigerung zeigten, wurden von weiteren Versuchen ausgeschaltet. Mit Tauruman vorbehandelte Rinder wurden der Infektion ausgesetzt durch intravenöse und subkutane Impfung, durch Inhalation und Verfütterung von Perlsuchtbacillen in Reinkultur. Zur Prüfung wurde derselbe Perlsuchtbacillenkulturstamm benutzt, der auch zur Prüfung der mit Bovovaccin geimpften Tiere gedient hatte. Außerdem wurden mit Tauruman vorbehandelte Tiere der natürlichen Infektionsgefahr ausgesetzt durch Zusammenstellen mit Kühen, die an offener Tuberkulose litten. Die Prüfung wurde 4—9 Monate nach der Taurumanimpfung vorgenommen.

Bei diesen von WEBER & TITZE angestellten Versuchen hat sich keines der mit Tauruman geimpften und auf verschiedene Weise nachgeprüften Versuchstiere frei von tuberkulösen Veränderungen erwiesen. Dagegen ließ sich eine vorübergehende erhöhte Widerstandskraft besonders gegenüber einer Inhalations- und Fütterungsinfektion deutlich erkennen.

WEBER & TITZE stellten mit dem Tauruman auch Versuche in der Praxis an: Zunächst wurden auf einem mit Tuberkulose stark verseuchten Gute während der Jahre 1906—1908 im ganzen 41 Tiere im Alter von 2—17 Tagen mit Tauruman geimpft. Von den mit Tauruman geimpfen Tieren reagierten bei der im Januar 1908 vorgenommenen Tuberkulinprüfung unter 20 Tieren 19 = 95 Proz. Im März 1909 wurden sodann 23 vor mehr als 1 Jahr mit Tauruman geimpfte Rinder der Tuberkulinprobe unterzogen. Es reagierten positiv 20 = 86,95 Proz.

Unter den 1 Jahr und 2 Monate bis 3 Jahre und 1 Monat nach der Impfung mit Tauruman geschlachteten Tieren waren 6 = 50 Proz. frei von Tuberkulose. Dieses Ergebnis wäre als nicht ungünstig zu bezeichnen und würde, an sich betrachtet, zugunsten der Taurumanimpfung sprechen. Jedoch wird von WEBER & TITZE darauf aufmerksam gemacht, daß dieses günstige Versuchsergebnis weniger auf die Taurumanimpfung als vielmehr auf die Ausschaltung der Infektionsgelegenheit zurückzuführen sei. Zu dem kritischen Zeitpunkte wurde nämlich eine eutertuberkulöse Kuh aus dem Bestande entfernt und den Kälbern anstatt roher nur gekochte Milch verabreicht. Erwähnt mag noch werden, daß unter 22 Kälbern im Alter von 2—10 Tagen eines Bestandes, in dem die milde Form der Kälberpneumonie herrschte, 6 Tiere im Anschluß an die Taurumanimpfung zugrunde gingen.

Das Endergebnis der Versuche von WEBER & TITZE mit der Taurumanimpfung geht dahin, daß *ein wesentlicher Unterschied zwischen der Bovovaccin- und Taurumanimpfung hinsichtlich ihrer immunisierenden Wirkung nicht bestehe.*

Ungünstig lauten auch die Erfahrungen, die MIESSNER in der Praxis mit dem Tauruman gemacht hat. Nach MIESSNER erzeugt das Tauruman zwar im Laboratoriumsexperiment absolute Immunität, es versagt aber, sobald man die Tiere der natürlichen Infektion aussetzt.

Tuberkulose-Immunisierung nach Heymans (Schilfsäckchenmethode).

Die von HEYMANS in Gent in die Praxis eingeführte Schutz- und Heilimpfung der Rinder gegen die Tuberkulose besteht in der subkutanen

Einführung lebender und virulenter, in Schilfsäckchen eingeschlossener Menschen- oder Rindertuberkelbacillen in trockener Form.

Die Impfung geschieht mit einem ad hoc konstruierten Troikart. Zum Einführen der Schilfsäckchen wird in der Haut hinter der Schulter ein 2—3 cm langer Schnitt angebracht und durch diesen Schnitt der Troikart mit dem Säckchen eingeführt. Die Wunde wird mit einer Metallklammer verschlossen. Um sie gegen eine Zertrümmerung zu schützen, werden die Schilfsäckchen bei dem Einschieben unter die Haut in eine $^1/_2$ g schwere Gelatinekapsel von $^3/_4$ cm Breite eingeschlossen. Nach HEYMANS ist das Verfahren bei Rindern jeden Alters, bei reagierenden und nicht reagierenden, anwendbar und eine beliebige Wiederholung möglich. Die Membran der Schilfsäckchen soll die Endosmose der Gewebsflüssigkeit des Körpers und die Exosmose der Stoffwechselprodukte der Tuberkelbacillen gestatten. Von den Schilfsäckchen aus soll eine Imprägnierung des gesamten Körpers mit den spezifischen, löslichen Stoffwechselprodukten der Tuberkelbacillen erfolgen und auf diese Weise eine Immunität erzeugt werden. In den Säckchen, die sich später mit Granulationsgewebe umgeben, findet man einige Wochen nach der Inokulation eine dicke, graugelbe, hauptsächlich aus Bacillen bestehende Masse (EBER). An der Impfstelle tritt in der Regel keine Reaktion, zuweilen eine leichte Eiterung ein, die aber das Allgemeinbefinden des Impflings nicht beeinträchtigt. Etwa 10—14 Tage nach der Impfung sollen die geimpften Tiere auf Tuberkulin reagieren.

Die geimpften Tiere sollen sich nach HEYMANS gegen die künstliche oder natürliche Infektion widerstandsfähiger erweisen als die nichtgeimpften. Der Impfschutz soll etwa ein Jahr anhalten. Wie HEYMANS annimmt, ist in 80 Proz. der infizierten Stallungen bei jährlicher Wiederholung der Impfung des gesamten Viehbestandes nach 3—4 Jahren die Tuberkulose zum Erlöschen gebracht. In denjenigen Stallungen, in die neu angekaufte Tiere eingeführt werden, empfehle sich neben der Impfung die Anwendung prophylaktischer Maßnahmen.

Auf dem internationalen tierärztlichen Kongreß im Haag teilte HEYMANS mit, daß in mehr als 1000 Viehbeständen insgesamt 10—12000 Tiere geimpft worden seien. Bei der Obduktion von 1000 Tieren haben sich diejenigen, die im gesunden Zustande geimpft worden waren und auf Tuberkulin nicht reagiert haben, tuberkulosefrei erwiesen. Geimpfte tuberkulöse Tiere, die nach der Impfung auf Tuberkulin nicht mehr reagiert hatten, zeigten alte, im Rückgang begriffene tuberkulöse Veränderungen.

Bis jetzt liegen ausreichende Mitteilungen von anderer Seite über dieses Verfahren noch nicht vor. MOUSSU konnte bei seinen Versuchen mit diesem Verfahren nur eine geringe Schutzwirkung feststellen*).

Subkutane, subkutane und intravenöse, intestinale Anwendung des Tuberkulose-Impfstoffs.

Nach v. BAUMGARTEN lassen sich erheblich bessere Erfolge als mit der v. BEHRINGschen Methode mit dem von ihm erprobten Verfahren, das er als „Tübinger Methode zur Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose“ bezeichnet, erzielen.

Es besteht darin, daß die zu immunisierenden Rinder nur einmal subkutan mit lebenden menschlichen Tuberkelbacillen geimpft werden. Zu den Versuchen benützte v. BAUMGARTEN fast ausschließlich kaninchenvirulente Stämme des Typus humanus.

---

*) In jüngster Zeit (Annales de med. vétér., 1912) hat die von der belgischen Regierung eingesetzte Kommission zur Prüfung des Wertes der HEYMANSschen Schutzimpfung ihr Urteil dahin abgegeben, daß die Impfung weder unter natürlichen noch unter künstlichen Ansteckungsbedingungen Rinder zu schützen vermöge und deshalb ohne praktischen Wert sei.

Im Laufe von 4—4$^1/_2$ Jahren haben die ältesten der nach dieser Methode immunisierten Rinder 7 Probeimpfungen mit für Kontrollrinder tödlichen Dosen von Rindertuberkelbacillen ohne jede nennenswerte lokale oder allgemeine Reaktion überstanden. Die Tiere haben, wie v. Baumgarten mitteilt, niemals auf Tuberkulin reagiert und entwickelten sich sehr gut. Bei der Sektion zeigten sie sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch teils vollständig, teils so gut wie vollständig frei von tuberkulösen Veränderungen.

Als Vorzug dieses Verfahrens bezeichnet v. Baumgarten, daß die verimpften Tuberkelbacillen an der Impfstelle oder in den nächstgelegenen Lymphknoten lokalisiert bleiben, nicht ins Blut und in die inneren Organe übergehen. Der gegen das Verfahren erhobene Einwand, daß der an der Impfstelle entstehende Knoten aufbrechen könne, die Tuberkelbacillen zerstreut werden und alsdann eine Gefahr für den Menschen bilden, läßt sich nach v. Baumgarten vermeiden, wenn man anstatt 0,05 g trockener Bacillenkultur höchstens 0,03 g verwendet; ja es soll schon bei ganz jungen Kälbern 0,01 g genügen, um die Tiere gegen eine subkutane Infektion mit virulenten Rindertuberkelbacillen resistent zu machen.

Nach v. Baumgarten sollen Versuche zur Schutzimpfung in der Praxis im Gange sein. Berichte hierüber liegen bis jetzt noch nicht vor.

Lignières hat das subkutane Verfahren bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose in Argentinien praktisch verwertet unter Benutzung einer Aufschwemmung lebender menschlicher Tuberkelbacillen, im besonderen der Arloing-Courmontschen homogenen Kultur in der Menge von 0,05—0,1 ccm. Nach Angabe von Lignières sollen sich die Rinder bei einer 6 Monate später vorgenommenen Probeimpfung ebenso immun gezeigt haben wie die nach v. Behring bovovaccinierten.

Weber & Titze erzielten bei zwei Versuchen mit der subkutanen Methode ein gänzlich negatives Ergebnis. Die beiden Versuchstiere verendeten, als sie 8 Monate nach der Impfung mit 0,01 g Perlsuchtbacillen nachgeimpft wurden, innerhalb 14 und 28 Tagen. Weber & Titze warnen vor der Einführung der subkutanen Methode in die Praxis, da bei Verwendung frisch gezüchteter menschlicher Tuberkelbacillen an der Impfstelle ein Abszeß entstehe, der sehr leicht durchbreche und tuberkelbacillenhaltigen Eiter nach außen abgebe.

Fast gleichzeitig mit v. Baumgarten hat auch Hutyra Versuche unternommen zum Zweck der Feststellung, ob und bis zu welchem Grade durch die subkutane Impfung die Resistenz der Rinder sich erhöhen lasse. Hutyra ging dabei von der Erwägung aus, daß die Tuberkelbacillen an der Impfstelle sich längere Zeit lebensfähig erhalten und durch ihre „lange Zeit hindurch resorbierten Stoffwechselprodukte oder Endotoxine eine dauerhafte, aktive Immunität zustande bringen“. Zu diesen Versuchen benutzte Hutyra 7 Jungrinder im Alter von 5 Wochen bis zu 4 Monaten.

Wie aus seinen Versuchen hervorgeht, wird die Widerstandsfähigkeit der Rinder gegen die natürliche Infektion durch eine einmalige subkutane Einspritzung von humanen Tuberkelbacillen nicht unwesentlich erhöht. Jedoch nimmt „die durch die einmalige Schutzimpfung unmittelbar sehr stark erhöhte Widerstandsfähigkeit im Verlauf von etwa einem halben Jahr bereits merklich ab“. Nach Ansicht von Hutyra könnte die zweimalige intravenöse Schutzimpfung, falls sie überhaupt den praktischen Anforde-

rungen entspricht, ganz wohl durch eine einmalige subkutane Einspritzung von 0,05—0,1 g frischer Kultur der humanen Tuberkelbacillen ersetzt werden.

Hier mag noch erwähnt werden ein Immunisierungsversuch, den Zwick anstellte und der darin bestand, daß ein Rind gleichzeitig mit menschlichen und mit Rindertuberkelbacillen geimpft wurde.

Das zu dem Versuch benützte Rind erhielt 0,005 g Tuberkelbacillen des Typus humanus intravenös in die linke Jugularvene und gleichzeitig 0,05 g des Typus bovinus subkutan an der linken Brustwand. An der Impfstelle entwickelte sich eine bis faustgroße, höckerige Geschwulst, die aber in der Folgezeit mehr und mehr zurückging und später für das Auge fast vollständig verschwand. Das Rind wurde etwa 11 Monate nach der Impfung 3 Monate lang neben eine mit sehr vorgeschrittener offener Lungentuberkulose behaftete Kuh gestellt, in deren Sputum viele Tuberkelbacillen nachweisbar waren. Als das Rind nach Ablauf dieser 3 Monate geschlachtet wurde, fanden sich trotz genauester Untersuchung nur in zwei Darmlymphknoten hanfkorngroße, völlig verkalkte Herde.

Dieser eine Versuch ist für die Beurteilung des Wertes dieses Verfahrens noch nicht ausreichend.

Calmette & Guérin versuchten eine Schutzwirkung gegen die Tuberkulose dadurch zu erreichen, daß sie Kälbern und jungen Ziegen abgeschwächte oder ihrer Virulenz beraubte Rindertuberkelbacillen mit der Schlundsonde in den Magen einführten.

Sie konnten feststellen, daß, wenn man tote oder auf die erwähnte Weise in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigte Tuberkelbacillen in der Menge von 5 cg und, 45 Tage später, von 25 cg einverleibt, die so behandelten Tiere nachher einer Probeinfektion auf dem Fütterungswege mit 5 cg frischer Tuberkelbacillen, die für die Kontrolltiere unbedingt tödlich wirken, zu widerstehen vermögen. Die Abtötung oder Abschwächung der Tuberkelbacillen geschah durch ein 5 Minuten langes Erhitzen bei 100° C oder durch Erwärmen während 5 Minuten bei 70° C. Auch auf anderem Wege war die Abschwächung versucht worden. Aehnliche Versuche wie die von Calmette & Guérin sind auch von Roux & Calmette mit demselben Ergebnis angestellt worden.

Haltbarkeit der zu Immunisierungszwecken eingespritzten menschlichen Tuberkelbacillen im Körper des Rindes und Ausscheidung dieser Bacillen mit der Milch.

Die Frage, wie lange sich menschliche Tuberkelbacillen, die zum Zwecke der Immunisierung einverleibt worden sind, im Körper der geimpften Tiere lebensfähig zu erhalten vermögen, ist wegen des Genusses des Fleisches und der Milch der geimpften Tiere von praktischer Bedeutung. Marks hat sie im Zusammenhange mit Notschlachtungen, die sich infolge der Bovovaccination ergeben hatten, zuerst aufgestellt.

de Schweinitz, Schröder & Cotton konnten 10 Monate nach der letzten Impfung in der Lunge eines Rindes, dem 5mal menschliche Tuberkelbacillen intravenös injiziert worden waren, Tuberkelbacillen nachweisen. Lignières fand lebende, menschliche Tuberkelbacillen 2 Jahre nach der Impfung im subkutanen Bindegewebe.

Von Weber, Schütz, Titze & Holland sind über diese Frage eingehende Untersuchungen angestellt worden, in der Hauptsache unter Verwendung von Tauruman, daneben auch mit Bovovaccin. Bei intravenöser Impfung mit Tauruman konnten Tuberkelbacillen

4 Wochen nach ihrer Einverleibung in allen inneren Organen und in den Psoasmuskeln nachgewiesen werden; 4 Wochen später fanden sie sich außer in den Lungen, den Bronchial- und Mediastinallymphknoten in der Milz, in den Portal-, Nieren-, Achsel- und Kniefaltenlymphknoten; 3 und 6 Monate nach der Taurumanimpfung waren sie noch in den Lungen, den Bronchial- und Mediastinallymphknoten vorhanden. Nach 7 Monaten waren sie auch aus diesen Organen verschwunden.

Bei den mit Bovovaccin geimpften Tieren waren die Tuberkelbacillen schon früher nicht mehr im Körper zu finden. Sie konnten bei einem 3 Wochen nach der zweiten Impfung geschlachteten Rind in den Lungen, den Bronchial-, Mediastinal-, Portal-, Nierenlymphknoten und in der Galle nachgewiesen werden, bei einem weiteren Rinde, das $3^1/_2$ Monate nach der zweiten Impfung geschlachtet wurde, in der Lunge, dem Bronchial-, Mediastinal-, dem linken Bug- und dem rechten Nierenlymphknoten. Dagegen mißlang der Nachweis bei bovovaccinierten Rindern, die 5, 6, $7^1/_2$ und 8 Monate nach der zweiten Impfung getötet worden waren.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wurden in einer Sitzung des Reichsgesundheitsrates vom Kaiserlichen Gesundheitsamte folgende Grundsätze für die Behandlung des Fleisches schutzgeimpfter Tiere empfohlen:

1) Lunge und Herz von mit lebenden Tuberkelbacillen immunisierten Rindern sind 10 Monate lang nach der Impfung untauglich.

2) Finden sich Veränderungen an der Impfstelle, so ist die Impfstelle und ihre Umgebung einschließlich der zugehörigen Lymphdrüsen untauglich.

3) Der ganze Tierkörper mit Ausnahme von Lunge und Herz ist innerhalb der ersten 4 Monate nach der Impfung bedingt tauglich.

Was die Frage der Ausscheidung der Tuberkelbacillen mit der Milch geimpfter Tiere anbetrifft, so gewinnt sie nur dann eine praktische Bedeutung, wenn die Tiere nicht in jugendlichem Alter zur Impfung gelangen. v. Behring hat selbst auf die Möglichkeit der Ausscheidung von Tuberkelbacillen für den Fall hingewiesen, daß Milchkühe der Schutzimpfung unterzogen werden.

Nach Weber wurden bei einer Kuh im Anschluß an die intravenöse Injektion menschlicher Tuberkelbacillen 16 Monate nach der letzten Impfung diese Bacillen mit der Milch noch ausgeschieden; sie fanden sich nur im rechten hinteren Euterviertel, in dem sich ein umschriebener Entzündungsherd ausgebildet hatte. Die Ausscheidung der intravenös einverleibten menschlichen Tuberkelbacillen mit der Milch konnte auch Titze feststellen. In einem Falle begann diese Ausscheidung in der dritten Woche, und sie war noch nach 144 Tagen vorhanden; bei einem anderen Versuch konnten Tuberkelbacillen schon 24 Stunden nach der Impfung in der Milch nachgewiesen werden, sie fanden sich aber nach 99 Tagen nicht mehr darin vor. Titze ist der Ansicht, daß die Ausscheidung der Tuberkelbacillen lediglich durch die Milch eines Euterviertels darauf schließen lasse, daß es sich um eine lokale Herderkrankung handle.

Von einer Schutzimpfung älterer Tiere mit lebenden menschlichen Tuberkelbacillen muß wegen der Gefahr, die dem Menschen durch den Genuß der Milch solcher Tiere droht, abgesehen werden.

Versuche zur Immunisierung mit abgetöteten Tuberkelbacillen.

Versuche, mit abgetöteten Tuberkelbacillen einen Schutz gegen Tuberkulose zu erzielen, sind mehrfach unternommen worden.

Vallée will durch intravenöse Verimpfung von abgetöteten Tuberkelbacillen Rinder immunisiert haben. Dagegen hat Neufeld bei Ziegen und Lignières bei Rindern mit abgetöteten Menschen- und Rindertuberkelbacillen eine Immunität nicht erzielen können, selbst dann nicht, wenn den Rindern die abgetöteten Tuberkelbacillen wiederholt eingespritzt wurden. Weber & Titze haben mit menschlichen Tuberkelbacillen, die nach einem von Löffler angegebenen schonenden Verfahren — Trocknung der Tuberkelbacillen im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz, Erhitzen auf 150° C —, abgetötet worden waren, bei 7 Rindern Versuche angestellt. Mengen von 1—5 cg solcher getrockneter Tuberkelbacillen wurden, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, 7 Rindern im Alter von 6 Monaten zweimal intravenös eingespritzt. Bei einer späteren Prüfung durch Impfung mit Perlsuchtbacillen erkrankten die geimpften Tiere an schwerer Tuberkulose.

Versuche zur Immunisierung mit Tuberkulin.

Die Versuche Mc. Fadyeans, Rinder zu immunisieren, wurden ausgeführt im Anschluß an die Bestrebungen, die Tuberkulose mit Tuberkulin zu heilen.

Mc. Fadyean behandelte zwei Rinder, die auf eine vor der Versuchsanstellung vorgenommene Tuberkulinprüfung reagiert hatten, also tuberkulös waren, mit großen Mengen von Tuberkulin. Dem einen von ihnen spritzte er zunächst 9mal kleine Mengen, dann 4mal je 10 ccm und 5mal je 20 ccm, insgesamt ungefähr 150 ccm Tuberkulin ein. Alsdann erhielt das Tier gleichzeitig mit zwei Kontrolltieren die Emulsion eines tuberkulösen Gekröslymphknotens vom Pferd in die Vene eingespritzt, sodann mehrmals noch Tuberkulin. Als das Tier 15 Wochen nach der Impfung mit virulentem Material getötet wurde, fand sich nur ein kleiner verkalkter Herd in einem mesenterialen Lymphknoten, während die beiden Kontrolltiere in hohem Grade tuberkulös waren.

Ein zweites tuberkulöses Rind erhielt zuerst 4 Injektionen von je 1 ccm Tuberkulin, darauf $1^1/_2$ ccm einer Organemulsion von einem mit Perlsucht infizierten Kaninchen. Die gleiche Emulsion, einem Kontrollrind eingespritzt, führte bei diesem innerhalb 7 Wochen eine schwere tuberkulöse Erkrankung herbei. Dem mit Tuberkulin vorbehandelten Rinde wurden weiterhin 6mal je 20 ccm und 2mal je 10 ccm Tuberkulin eingespritzt, sodann intravenös 2 ccm einer Emulsion von tuberkulösem Organmaterial vom Pferd, später ebensoviel von einer Emulsion, hergestellt aus tuberkulösem Gewebsmaterial eines Perlsuchtkaninchens, endlich 4mal Aufschwemmungen von Tb.-Kulturen, die sich für Kaninchen oder Meerschweinchen virulent erwiesen hatten; dazwischen war das Tier noch mit kleinen Mengen Tuberkulin behandelt worden. Nicht ganz zwei Monate nach der letzten Einspritzung virulenten Materials und über 2 Jahre nach Beginn des Versuchs starb das Rind plötzlich. Bei der Sektion fanden sich tuberkulöse Herde besonders in den Nieren sowie in den Lungen und in verschiedenen Lymphknoten; außerdem war eine Miliartuberkulose der Pia mater vorhanden.

Wie aus dieser kurzen Wiedergabe der Versuchsanstellung hervorgeht, haben die beiden Rinder durch die Vorbehandlung mit Tuberkulin einen nicht unerheblichen Grad von Resistenz erlangt, die besonders im Vergleich mit den Kontrollrindern zum Ausdruck kam, jedoch einer wiederholten Infektion nicht standzuhalten vermochte.

Versuche mit Tuberkulin zum Zwecke der Immunisierung von Rindern wurden außerdem von Pearson & Gilliland ausgeführt.

Sie impften zwei Kühe, die auf Tuberkulin reagiert hatten, an 10 aufeinander folgenden Tagen mit je 5 ccm Tuberkulin. Die Versuchstiere und zwei Kontrolltiere erhielten sodann 10 Tage lang je 100 g einer tuberkulösen

Rinderlunge. Den ersteren wurden während dieser Zeit außerdem täglich je 15 ccm Tuberkulin unter die Haut gespritzt. Als sämtliche Tiere 3 Monate später geschlachtet wurden, fanden sich bei den Versuchstieren tuberkulöse Herde in den mesenterialen Lymphknoten, bei den Kontrollrindern dagegen auch in anderen Lymphknoten und in den Lungen. Pearson & Gilliland sind geneigt, aus diesem Befund auf eine günstige Wirkung des Tuberkulins im Sinne der Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der damit geimpften Rinder zu schließen.

Versuche zur Immunisierung mit Geflügeltuberkelbacillen.

Eine Reihe von Versuchen wurde an kleinen Tieren angestellt, um mit Bacillen der Geflügeltuberkulose eine Immunität zu erzielen.

In dieser Richtung haben sich im Jahre 1891 Grancher & Ledoux-Lebard bemüht; sie spritzten Kaninchen intravenös Geflügeltuberkelbacillen ein. Héricourt & Richard führten ähnliche Versuche an Hunden aus. Mit diesem Problem haben sich ferner Trudeau, Grancher & Martin, Babès, Courmont & Dor, Paterson u. a. beschäftigt, ohne daß es bei allen diesen Versuchen zu einem verwertbaren Ergebnis gekommen wäre.

Römer unternahm Immunisierungsversuche an Rindern mit Hühnertuberkelbacillen. Bei den so vorbehandelten Rindern stellte sich jedoch eine hochgradige Ueberempfindlichkeit ein. Das Verfahren wurde, weil zu gefährlich, wieder aufgegeben.

Versuche zur Immunisierung mit Kaltblütertuberkelbacillen und anderen säurefesten Stäbchen.

Friedmann hat mit einem aus einem Fall von Schildkrötentuberkulose gezüchteten Bacillenstamm, der für Warmblüter vollkommen ungefährlich sein soll, Immunisierungsversuche bei Rindern angestellt.

Er berichtet über zwei mit seiner Kultur an Rindern angestellte Versuche. Das eine Rind, das zuvor nur eine sehr geringe und kaum in Betracht kommende Injektion erhalten hatte, impfte er einmal mit Schildkrötentuberkelbacillen intravenös. Nach $2^1/_2$ Monaten wurde dieses Rind zum Zweck seiner Prüfung auf Immunität mit einer hochvirulenten Perlsuchtkultur intravenös geimpft. Bei der etwa 3 Monate später erfolgten Schlachtung fanden sich in den Lungen des Rindes harte Knötchen, die nach Friedmann durch Schildkrötentuberkelbacillen veranlaßt waren und keine für Meerschweinchen virulente Tuberkelbacillen enthielten. Die Bronchiallymphknoten enthielten käsig-eitrige, von einer Bindegewebskapsel umgebene Herde. Nach Friedmann handelte es sich bei diesem Befund um einen lokalen, in Ausheilung begriffenen Prozeß, während das Kontrollrind mit einer ausgedehnten akuten Tuberkulose behaftet war.

Ein anderes Rind erhielt wiederholt Einspritzungen von Schildkrötentuberkelbacillen. Auf eine später wiederholt vorgenommene Einverleibung großer Mengen einer Perlsuchtkultur soll das Tier nicht reagiert haben. Ein Schlachtbefund wurde bei dem Rind nicht erhoben, weil es anderweitig verwendet wurde.

Aus diesen Versuchen läßt sich aber noch keineswegs der Schluß ableiten, daß sich durch die Vorbehandlung mit Schildkrötentuberkelbacillen ein wirksamer und nachhaltiger Schutz bei Rindern gegen Tuberkulose erzielen läßt.

Orth konnte bei Meerschweinchen, die mit Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelt worden waren, feststellen, daß sie im Anschluß an eine spätere Infektion mit virulenten Tuberkelbacillen länger am Leben blieben als nicht vorbehandelte Kontrolltiere. Dies muß nach Orth als das Resultat einer gewissen Immunisierung betrachtet werden.

Im Gegensatz zu Friedmann haben Libbertz & Ruppel durch eine Reihe von Versuchen bewiesen, daß intravenöse Injektionen von Schildkrötentuberkelbacillen für Warmblüter (Esel, Pferde, Schafe, Ziegen) keineswegs, wie Friedmann behauptet, ungefährlich sind, vielmehr letal verlaufende Intoxikationen und organische Veränderungen hervorrufen können. Bei den infolge der Impfung verendeten Tieren bestand akutes Lungenödem, und bei den meisten fanden sich Hämorrhagien in den serösen Häuten.

Nach Libbertz & Ruppel vermögen intravenöse Injektionen der Friedmannschen Kultur Warmblüter weder vor einer späteren Infektion mit Tuberkelbacillen zu schützen, noch bei Warmblütern Tuberkulose-Immunstoffe zu erzeugen.

Der Umstand, daß das Serum von Ziegen, die gegen Tuberkulose immunisiert wurden, nicht nur Tuberkelbacillen, sondern auch andere säurefeste Bacillen agglutinierte und umgekehrt, veranlaßte KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER Immunisierungsversuche mit säurefesten Bacillen anzustellen. Sie benützten dazu Ziegen, denen sie Timothee-, Pseudoperlsuchtbacillen und Kulturmaterial des Bacillus der Blindschleichentuberkulose einverleibten. Indessen waren die Ergebnisse nicht befriedigend; außerdem hatten die Impfstoffe schädliche Nebenwirkungen zur Folge. Meerschweinchen, die mit solchen Bacillen vorbehandelt worden waren, schienen zwar eine erhöhte Resistenz sich angeeignet zu haben, gingen aber schließlich doch an Tuberkulose zugrunde.

MOELLER stellte Immunisierungsversuche ebenfalls an Meerschweinchen mit dem Timothee-, dem Gras- und dem Pseudoperlsucht-Bacillus an. Aber selbst durch wiederholte intravenöse Injektionen vermochte er keine Immunisierung zustande zu bringen; ebensowenig ist dies KLEMPERER gelungen. DIEUDONNÉ benützte zur Immunisierung eine Kultur, die er aus dem Froschkörper gezüchtet hatte, nachdem er in einer Passagereihe den ersten Frosch mit Säugetiertuberkulose geimpft hatte.

WEBER & TITZE behandelten mit einer von ihnen selbst gezüchteten Kultur von Kaltblütertuberkelbacillen 3 Rinder im Alter von 7 Monaten. Zuerst erhielten die Tiere 0,05 g, 2 Monate später 1 g, 5 Monate später nochmals 1 g der Kultur intravenös. Als die Rinder 1 bzw. 4 Monate nach der letzten Einspritzung einer Probeinfektion mit Rindertuberkelbacillen unterzogen wurden, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den nicht vorbehandelten Kontrollrindern; die einen wie die anderen wurden tuberkulös. Ein Rind, das in der gleichen Weise mit Timotheebacillen vorbehandelt und 2 Monate nach der letzten Einspritzung durch intravenöse Impfung mit 0,005 g Perlsuchtbacillen nachgeimpft worden war, zeigte nur eine geringe Erhöhung seiner Widerstandsfähigkeit; Rinder, die durch einmalige Impfung mit 0,05 g der Fischtuberkelbacillen (BATAILLON & TERRE), der Blindschleichentuberkelbacillen, sowie der Timotheebacillen vorbehandelt worden waren, hatten bei ihrer Nachprüfung nach 5 Monaten überhaupt keine Erhöhung ihrer Widerstandskraft aufzuweisen.

Tuberkuloseschutzimpfverfahren nach Klimmer

(mit abgeschwächten menschlichen und avirulenten Tuberkelbacillen).

KLIMMER benützte, um die dem Bovovaccin anhaftende Gefährlichkeit für Mensch und Tier zu vermeiden, bei dem von ihm empfohlenen Schutzimpfungsverfahren thermisch abgeschwächte, selbst für Meerschweinchen nicht mehr virulente Menschen- und avirulente Tuberkelbacillen in wäßriger Aufschwemmung. Den ersten Impfstoff bezeichnet er als TH., den letzteren als AV. Die Abschwächung der Menschentuberkelbacillen geschieht nach KLIMMER durch Erhitzen auf 52—53° C bis zu einem Grade, daß sie knapp unter der Grenze der Virulenz für Meerschweinchen stehen. Der Impfstoff wird in der Fabrik K. HUMANN & TEISLER in Dohna in Sachsen hergestellt und kommt unter der Bezeichnung „Antiphymatol“ zum Versand. Die avirulenten Tuberkelbacillen wurden aus den Organen von Kaltblütern (Molchen) gezüchtet, die wiederholt mit Menschentuberkelbacillen, die mehrfache Molchpassagen durchgemacht hatten, behandelt waren. Die Bacillen sind nach KLIMMER für den Menschen, für Säugetiere, Vögel und Kaltblüter avirulent. Milchende Tiere sollen ausschließlich mit diesen avirulenten Tuberkelbacillen geimpft werden. Die Impfmenge beträgt für alle Tiere 5 ccm. Die Impfung wird an Rindern jeden Alters und Geschlechts sowohl als Schutz- wie als Heilimpfung subkutan (ursprünglich intravenös) ausgeführt: bei tuberkulosefreien im ersten Lebensjahre zweimal, bei tuberkulösen viermal in vierteljährigen Zwischenräumen; alljährlich soll die Impfung bei allen Tieren wiederholt werden.

Wie Klimmer angibt, ist der Impfschutz schon 2 Monate nach beendeter Schutzimpfung hoch entwickelt; er soll sich fast $^3/_4$ Jahre lang auf gleicher Höhe halten.

Neben der Impfung empfiehlt Klimmer noch die Anwendung hygienischer Maßnahmen: die jungen Tiere sollen vor einer Tuberkuloseinfektion durch Milch nach Möglichkeit geschützt werden dadurch, daß ihnen ausschließlich abgekochte Milch tuberkulosefreier Kühe oder pasteurisierte Milch verabreicht wird. Soweit diese Maßnahmen nicht durchführbar sind, soll das Kalb nur mit tuberkelbacillenfreier Milch einer bestimmten Kuh, nicht mit Mischmilch ernährt werden. Mit Tuberkulose des Euters behaftete Kühe sollen ausgemerzt werden. Vor Beginn der Tuberkulosetilgung in einem Bestande sind die Rinder der Tuberkulinprobe (Ophthalmoreaktion) zu unterziehen. Die reagierenden Tiere sollen in geschlossener Reihe aufgestellt werden, und es sollen ihnen, wenn sie in Doppelreihen mit dem Kopf gegeneinander stehen, nach Möglichkeit nicht reagierende Tiere gegenübergestellt werden. Den schutzgeimpften Kälbern soll Aufenthalt im Freien, wenn dies nicht angeht, in Boxen ermöglicht werden. Falls sich das Anbinden der Tiere nicht umgehen läßt, soll man sie nicht gegen, sondern nebeneinander aufstellen. Klimmer hat übrigens den Impfstoff TH. später zurückgezogen und nur noch den avirulenten für die Schutzimpfung in der Praxis anwenden lassen.

Von 43 nach Klimmers Methode geimpften, später geschlachteten Rindern sollen sämtliche frei von Tuberkulose gewesen sein. Die Schlachtung wurde vorgenommen bei 16 Tieren innerhalb der ersten 5 Monate nach der ersten Schutzimpfung, bei 8 Stück 1—2 Jahre, bei 7 Stück 2—3 Jahre und bei 5 Stück 3—4 Jahre nach vorausgegangener Impfung. Klimmer berichtet auch über günstige Heilwirkungen des Antiphymatols. Mehrfach sollen Kühe, die bereits stark abgemagert waren, unter dem Einfluß der Impfung in ihrem Nährzustand und in ihrer Milchleistung eine erhebliche Besserung erfahren haben.

Wie Klimmer angibt (Internationaler Tierärztlicher Kongreß im Haag 1909), sind bis jetzt 20000 Rinder nach seinem Verfahren geimpft worden. Es fehlt aber bislang an einer hinreichenden Unterlage dafür, daß die Klimmersche Schutzimpfung für die Tuberkulosetilgung Ersprießliches zu leisten vermag. Und wenn je die Erfolge mit dem Klimmerschen Verfahren in der Praxis günstige sein sollten, so darf nicht übersehen werden, daß die prophylaktisch-hygienischen Maßnahmen, die einen integrierenden Bestandteil dieses Verfahrens bilden, schon für sich allein geeignet sind, die Tuberkulose auch in stark verseuchten Beständen einzudämmen.

Gegen das Klimmersche Verfahren ist eine Reihe von Einwänden erhoben worden.

Nach Eber hat der durch das thermische Verfahren mit Menschentuberkelbacillen hergestellte Impfstoff (TH.) seine Virulenz für Meerschweinchen nicht in allen Fällen verloren; zu demselben Ergebnis kommen auch Weber & Titze. Die dem Impfstoff TH. von Klimmer nachgerühmte Ungefährlichkeit würde demnach nicht immer zutreffen. Uebereinstimmend wurde andererseits sowohl von Eber als auch von Weber & Titze die völlige Avirulenz der Klimmerschen „avirulenten Tuberkelbacillen" bestätigt. Weber & Titze vermuten, daß Klimmers „avirulente Tuberkelbacillen" nicht umgewandelte Menschentuberkelbacillen, sondern, wie dies die Untersuchungen von Weber & Taute nahelegen, säurefeste, tuberkelbacillenähnliche Saprophyten seien. Diese Ansicht findet eine Stütze durch Untersuchungen von Broll, aus denen hervorgeht, daß Klimmers avirulente

Tuberkelbacillen bei Bruttemperatur überhaupt nicht, wohl aber bei Zimmertemperatur wachsen, und zwar auf gewöhnlichen Nährböden. Die Kulturen zeigten ein von den Tuberkelbacillen abweichendes Aussehen, sie waren für kleine Laboratoriumsversuchstiere und sowohl für Frösche als auch für Molche gänzlich avirulent. Die zum Vergleiche aus dem Darminhalt von Molchen gezüchteten säurefesten Stäbchen stimmten mit den avirulenten Tuberkelbacillen von Klimmer völlig überein.

Weber & Titze prüften im Kaiserlichen Gesundheitsamte das Klimmersche Verfahren sowohl unter Benützung der avirulenten Tuberkelbacillen als auch der abgeschwächten Menschentuberkelbacillen an je 2 etwa 3—4 Monate alten Kälbern, die auf Tuberkulin nicht reagiert hatten. Zunächst erhielten zwei Rinder je eine Dosis der avirulenten Tuberkelbacillen subkutan, etwa 3 Monate später wurden sie in der gleichen Weise zum zweiten Male geimpft. 5 Monate nach der zweiten Impfung wurden die Rinder durch Zusammenstellen mit einer an offener Lungentuberkulose leidenden Kuh während etwas mehr als 9 Monaten der natürlichen Infektionsgefahr ausgesetzt, ebenso auch zwei Kontrollrinder. Bei der Schlachtung der Tiere konnte ein wesentlicher Unterschied im Grade und in der Ausdehnung der tuberkulösen Veränderungen bei Versuchs- und Kontrollrindern nicht festgestellt werden. Das Ergebnis war das gleiche bei dem Versuch, in dem zwei Rinder mit abgeschwächten Menschentuberkelbacillen nach Klimmer geimpft wurden. Klimmer wendet gegen diese Versuche ein, die Infektion sei zu schwer gewesen und erlaube deshalb keinen Rückschluß auf die praktische Verwertbarkeit seines mit hygienischen Maßnahmen kombinierten Tuberkulosebekämpfungsverfahrens.

Die Immunisierungsversuche, die Broll mit dem Klimmerschen Impfstoff AV. bei zwei etwa 1 Jahr alten Kälbern vornahm, hatten insofern ein günstiges Ergebnis zu verzeichnen, als die beiden zweimal mit je 5,0 ccm Antiphymatol in einem Zeitabstand von 3 Monaten subkutan geimpften Tiere im Anschluß an eine 4 Wochen später mit je 0,0025 g Tuberkelbacillen des Typus bovinus intravenös vorgenommene Infektion in geringerem Grade erkrankten als das Kontrollrind, das nach 50 Tagen der Infektion erlag.

Edelmann hat im Jahre 1906 in Sachsen umfangreiche Versuche nach dem Klimmerschen Verfahren angestellt; insgesamt wurden 1000 Rinder geimpft, davon 300 nach der alten intravenösen Methode. Die Anwendung der Dresdener Impfstoffe wird als ungefährlich bezeichnet; nur in zwei Fällen traten Impfzufälle (Gehirnkrämpfe) ein.

Die von Klimmer empfohlenen hygienischen Maßnahmen hat Edelmann bei seinen Prüfungsversuchen in dem von Klimmer empfohlenen Umfange nicht durchgeführt, einmal deshalb nicht, weil die Schutzwirkung der Impfstoffe an sich und unbeeinflußt durch Nebenumstände geprüft werden sollte, und weil andererseits wirtschaftliche Hindernisse ihrer Durchführung im Wege standen. Von 65 geimpften Tieren konnte der Obduktionsbefund aufgenommen werden; unter 40 nach der intravenösen Methode schutzgeimpften Rindern waren 24 tuberkulös. Zwischen der Impfung und dem Tode der Tiere lag eine Zeit von 14 Tagen bis zu $3^1/_4$ Jahren. Wie Edelmann feststellte, nahm die Häufigkeit der Tuberkulose mit dem Alter der Impflinge zu. Von 5 das erste Mal intravenös, sodann noch zweimal subkutan geimpften Rindern waren 4 mit einer auf ein Organ beschränkten Tuberkulose behaftet.

Von 20 ausschließlich subkutan schutzgeimpften Tieren waren 3 nur einmal geimpfte frei von Tuberkulose, von den 14 zweimal geimpften waren 10 tuberkulös und von den dreimal geimpften war eines infiziert.

Die Prüfung der schutzgeimpften Rinder mit Hilfe der Tuberkulinprobe ergab positive Reaktionen, die sich zwischen 45—51 Proz. bewegten. Von 78 vor der Immunisierung mit Tuberkulin geprüften Rindern, die nicht reagiert hatten, zeigten 2 Jahre später 51 eine positive Reaktion.

Endlich erwähnt Edelmann noch einen Bestand von 70 Tieren, der vor Beginn der Klimmerschen Schutzimpfung und 4 Jahre später mit Tuberkulin geprüft worden war; das Ergebnis dieser Probe war übereinstimmend (1906 reagierten 85,3 Proz. positiv, anfangs 1912 85,7 Proz.).

Edelmann hat auch einige Versuche zur Prüfung der heilenden Wirkung des Antiphymatol angestellt; ein bestimmtes Ergebnis liegt noch nicht vor, weil die in Betracht kommenden Tiere nicht geschlachtet wurden. Nach Edelmann erscheint es ausgeschlossen, mit dem v. Behringschen oder Klimmerschen Verfahren Rinder ohne gleichzeitige Anwendung hygienischer Maßnahmen gegen eine natürliche Tuberkuloseinfektion zu schützen.

Gegen die Edelmannschen Versuche wendet Klimmer ein, daß die von ihm bezeichneten und erforderlichen hygienischen Maßnahmen nicht in erforderlichem Umfange durchgeführt, insbesondere der Schutz der Kälber vor einer Milchinfektion nicht berücksichtigt worden sei. Auch gegen die ausschließliche Schutzwirkung des Impfstoffes vermögen nach Klimmer die Edelmannschen Versuche nichts zu beweisen, weil Edelmann die Tuberkulinprobe vor Anstellung der Schutzimpfung nicht oder nicht sachgemäß durchgeführt und außerdem bei einigen Tieren die vorgeschriebenen jährlichen Nachimpfungen nicht ausgeführt habe, bei anderen erst verspätet.

Immunisierungsversuche mit Tuberkelbacillen, die auf chemischem Wege abgeschwächt wurden.

Levy sowie Blumenthal & Marxer haben mit chemisch indifferenten Mitteln Tuberkelbacillen unter möglichster Schonung ihrer Antigeneigenschaft abzuschwächen oder abzutöten versucht. Die so behandelten Tuberkelbacillen benützten sie zu Immunisierungszwecken.

Zur Abschwächung dienten 25-proz. Galaktose-, 10- und 25-proz. Harnstoff- und 80-proz. Glyzerinlösung. Durch Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen konnten die Autoren zeigen, daß sich diese Tiere gegen Menschen- und Rindertuberkelbacillen mit den von ihnen hergestellten Vaccins schützen lassen.

Noguchi suchte Immunität zu erzeugen durch Verwendung von Tuberkelbacillen, die mit Oelsäureverbindungen, Natrium oleinicum, Neurin- und Ammoniumoleat, behandelt worden waren.

Nach Verimpfung solcher Bacillen an Meerschweinchen entwickelte sich bei diesen Tieren eine vollständige oder teilweise Widerstandsfähigkeit gegenüber einer nachfolgenden Impfung mit einer virulenten Kultur desselben Stammes von Tuberkelbacillen. Zeuner benützte bei seinen therapeutischen Versuchen an Meerschweinchen das Filtrat einer Lösung von ölsaurem Natrium 1:60, das nach einem besonderen Verfahren mit geschüttelten und dann durch lang andauernde Erhitzung abgetöteten Tuberkelbacillen bereitet wurde. Das Mittel wirkte bei Tuberkulose lebenverlängernd.

Broll nahm eine Prüfung dieses von Zeuner & Noguchi in Vorschlag gebrachten Tuberkelbacillenpräparates vor.

Eine Emulsion von 2 g Tuberkelbacillen auf 100 ccm Oelseifenlösung (1 g Natr. olein., 60 Aq. dest.) wurde 6 Tage lang bei 37° C im Schüttelapparat geschüttelt, hierauf 1 Stunde lang im Wasserbad bei 70° C erwärmt und zuletzt nochmals 3 Tage lang in den Schüttelapparat gestellt. Kontrollversuche an 20 Meerschweinchen ergaben, daß durch diese Behandlung die Tuberkelbacillen abgetötet worden waren.

Mit dem so hergestellten Impfstoffe stellte Broll Immunisierungsversuche an 2 Kälbern an. Dem einen Kalb wurden 10 ccm, nach 6 Wochen 20 ccm dieses Bakterienpräparates eingespritzt. An der Impfstelle entwickelte sich eine Schwellung, die sich nach einigen Tagen wieder verlor. 4 Wochen nach der letzten Einspritzung erhielt dieses Tier zusammen mit einem Kontrollkalb 0,0025 g virulenter Rindertuberkelbacillen intravenös. Als es 10 Wochen nach dieser Probeinfektion getötet wurde, fand sich bei ihm nur eine geringgradige Tuberkulose der Bronchial- und Mediastinallymphknoten sowie der Lungen und Nieren, während das Kontrollkalb 50 Tage nach der Infektion mit generalisierter Miliartuberkulose behaftet war.

Das zweite Versuchskalb erhielt in 4-wöchigen Zeitabständen 3 subkutane Einspritzungen, und zwar zweimal 10 ccm, einmal 20 ccm des Bakterienpräparates. Die Infektion des Kalbes wurde später in der gleichen Weise vorgenommen wie die des ersten. Das Ergebnis war noch günstiger. Abgesehen von einem sterilen Abszeß an der Impfstelle fand sich nur ein stecknadelkopfgroßes tuberkulöses Knötchen auf der Pleura und ein kleiner verkäster Herd in einem Bronchiallymphknoten.

Aus den von Marxer mit Tuberkelbacillen, die mit ölsaurem Natrium behandelt worden waren, angestellten Immunisierungsver-

suchen ergab sich, daß in der Tat solche Präparate sich zur Immunisierung eignen. Außerdem fand Marxer zu diesem Zweck noch die aus Tuberkelbacillen hergestellten Glyzerinpräparate wirksam, dagegen nicht Tuberkelbacillen, die der Einwirkung von camphenilsaurem und ricinolsaurem Natron ausgesetzt worden waren.

Marxer vermochte ferner mit Tuberkelbacillen, die durch 80-proz. Oelseifenlösung und 25-proz. Harnstofflösung abgetötet worden waren, Ziegen gegen eine starke künstliche Infektion widerstandsfähig zu machen, ja selbst zu schützen, wenn nur die richtige Zeit zwischen der Infektion und der Vorbehandlung eingehalten worden war.

Erwähnt sei noch, daß Calmette & Guérin brauchbare Impfstoffe zur Schutzimpfung gegen Tuberkulose dadurch zu gewinnen suchten, daß sie die Tuberkelbacillen mit Alkohol, Jod oder Calciumhypochlorit behandelten.

Literatur.

[1] Arloing, VIII. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 3, 101, **1905**
[2] — Congrès intern. de la Tuberculose Paris, T. 1, 216, **1905**.
[3] — Acad. de sciences, 18. Juni **1906**.
Arloing & Stazzi, Ref. in Fortschr. der Veterinärhyg., **1906**, S. 190.
Babès, Congrès pour l'étude de la tuberculose, **1893**.
Bail, Wiener klin. Wochenschr., **1905**, S. 547.
Bartel & Hartl, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, 667, **1909**.
Bartel & Neumann, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, 657, **1909**.
Bartel, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, **1907**, **1908**, **1909**.
Basset, Recueil de méd. vét., **1905**, p. 815 et **1906**, p. 800.
Baumann, Med. Klinik, **1905**, S. 1162.
v. Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 43 und **1905**.— Verhandl. d. Deutsch. patholog. Ges. Breslau, 18.—21. Sept. **1904**. — Verhandl. d. Deutsch. patholog. Ges. zu Stuttgart, 17.—21. Sept. **1904**.
v. Baumgarten & Dibbelt, Experimentelle Untersuchungen. III. Bericht. Arb. a. d. pathol. Institut Tübingen, Bd. 6, 52, **1907**.
v. Baumgarten & Hegler, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 3 und Arb. a. d. pathol. Institut Tübingen, Bd. 5, H. 2, **1905**.
v. Baumgarten & Kappis, Arb. a. d. Gebiet d. path. Anatomie u. Bakt. a. d. pathol.-anat. Institut Tübingen, Bd. 5, 355, **1906**.
[1] v. Behring, Heft 8 der Beiträge zur experim. Therapie, Berlin **1903**.
[2] — Vortrag, gehalten am 16. März 1904 in Bonn. Milchzeitung, **1904**, S. 503.
[3] — Die Therapie der Gegenwart, **1904**, S. 1.
[4] — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 3, H. 2.
[5] — Heft 10 der Beiträge zur experim. Therapie, Berlin **1905**.
[6] — Verhandl. der 34. und 35. Plenarversamml. d. deutsch. Landwirtschaftsrats, **1906** und **1907**.
[7] — Tuberculosis, **1906**, p. 342.
[8] — Deutsche Revue, Nov. **1906**, Bd. 31, Nr. 2, S. 19 und Nr. 4, S. 145 u. 232.
[9] — Behringwerk-Mitteilungen, H. 1 und 2.
[10] — Nobel-Vorlesung, Stockholm, 12. Dez. **1901**.
[11] — Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 6, 321 u. 328, **1902**.
[12] — Berl. tierärztl. Wochenschr., **1902**.
[13] — Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 11.
[14] — Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 12.
[15] — Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
[16] — Vortrag, 75. Versammlung deutsch. Naturf. u. Aerzte in Kassel, Sept. **1903**.
[17] — Verhandl. d. 35. Plenarversamml. des Deutschen Landwirtschaftsrats, 14. März **1907**.
[18] — Therapie der Gegenwart, April **1907**, S. 145.
v. Behring, Römer & Ruppel, Tuberkulose, H. 5 der Beiträge zur experim. Therapie, Marburg **1902**.

[1] Calmette & Guérin, Compt. rend. de l'acad. d. sc., 14. Mai und 11. Juni 1906.
[2] — — Ann. de l'inst. Pasteur, 1907, p. 525; 1908, p. 689.
Casper, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904, S. 708.
Cavagnis, Compt. rend. de l'acad. des sc., 1886, S. 1081.
Cornet & Meyer, Handbuch der pathog. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, Bd. 4, 2. Teil, S. 819.
[1] Courmont & Dor, Semaine médicale, 1890.
[2] — — Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1891, p. 651.
[3] — — Arch. de méd. expér., T. 3, 746, 1891 et La semaine méd., 1890.
Curlo & Sivori, Contributo allo studio della immunizzazione antitubercolare. Ann. dell'Instituto Maragliano, Vol. 2, Nr. 1, p. 17.
[1] Dammann, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 34, 345, 1908 und Bd. 37, 1911.
[2] — Verhandl. der 34. und 35. Plenarversammlung des Deutschen Landwirtschaftsrats, 1906 u. 1907.
Darenberg, Bull. de l'acad. de méd., Paris, T. 22, 391, 1889.
Degive, Stubbe, Mullie, Liénaux, Ann. d. méd. vét., 1906, p. 76.
Di Donna, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, 642, 1906.
[1] Dixon, Medical News, Philadelphia 1889.
[2] — Medical and Surgical Reporter, Philadelphia 1890.
[3] — Read before the section of state medicine of the British medical ass. at Toronto, Canada, 21. Aug. 1906.
[1] Eber, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904, S. 888.
[2] — Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 9, 81, 1905.
[3] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1905, 13. Jahrg.
[4] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1907, Nr. 40.
[5] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 40, 545 u. 631, 1907.
[6] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44, 463 u. 569, 1907 und Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 1705.
[7] — Vortrag bei der 79. Versamml. Deutscher Naturf. u. Aerzte in Dresden 1907.
[8] — Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1908, Nr. 23, S. 333.
[9] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, 257, 1908.
[10] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, Nr. 13/14.
[11] — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 29, S. 543.
[12] — Bericht f. d. 9. internat. tierärztl. Kongreß im Haag, 1909.
[13] — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 36, S. 666.
Ebeling, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1905, S. 1.
Edelmann, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1909.
[1] Fadyean, Mc., Journ. of comparative path. and therapeutics, 1901, p. 136 and 1902, p. 60.
[2] — Transactions of the Pathological society of London 1902, p. 20.
Figari, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 430, 1905.
[1] Friedmann, Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 50.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 5.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 46.
[4] — Therapeutische Monatshefte, 1904, S. 123.
[1] Glöckner, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, S. 292.
[2] — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 16.
Gottstein, Therap. Monatshefte, 1904, S. 57.
Grancher & Ledoux-Lebard, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1891, Nr. 2.
[1] Grancher & Martin, Semaine méd., 1890, Nr. 37 et Bull. méd., Année 4, p. 777, Paris 1890.
[2] — — Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1891, p. 10.
[3] — — Revue de la tuberculose, T. 1, 289, 1893.
Guérin, La Presse médicale, Paris 1906, 6. Jan.
de Hennepe, Inaug.-Dissert. Bern, 1908.
[1] Héricourt & Richet, Compt. rend. de l'acad. des sc., T. 115, 842, 1892.
[2] — — Compt. rend. de la soc. de Biol., 1892, p. 58.
[3] — — Compt. rend. de la soc. de Biol., 1890, p. 627.
[4] — — Etudes expér. et clin. sur la tuberculose, fasc. 2, p. 365, 1892.
[5] — — Compt. rend. de l'acad. de sc., T. 114, 854 et 1389, 1892.
[6] — — Bull. méd., 1892, p. 741 et 906.

[1]Heymans, Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique, 1904, p. 780.
[2]— Arch. internat. de pharm. et de therap., T. 14, 171, 1905.
[3]— Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique, T. 20, 352, 28. April 1906.
[4]— Arch. internat. de pharm. et de therap., T. 17, fasc. 1/2, 1907 et T. 18, p. 179, 1908.
[5]— Wien. klin. Wochenschr., 1908, S. 893.
[6]— IX. Internat. Tierärztl. Kongreß im Haag, 1908.
[1]Hutyra, Beiträge zur experimentellen Therapie, H. 9.
[2]— Verhandlungen des 8. internat. tierärztl. Kongresses Budapest, Bd. 1, S. 389, 1905.
[3]— Tuberculosis, Vol. 4, 211, 1905.
[4]— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 11, 241, 1907.
[5]— Zeitschr. f. Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. 11, 1907.
Jemma, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 39, 86.
Johne, Molkereizeitung, 1908, Nr. 39 und 40.
Jungklaus, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, S. 214.
Kern, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, S. 578.
Kitt, Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. 16, 461, 1905.
[1]Klimmer, Berichte über die Kgl. tierärztl. Hochschule zu Dresden für das Jahr 1903, 1904, 1905, 1908.
[2]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904, S. 517 u. 811.
[3]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1905, Nr. 8 u. 27.
[4]— Verhandlungen des 14. intern. Kongresses für Hygiene u. Demographie, Bd. 4, 86, Berlin 1907.
[5]— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 12, 81, 1908.
[6]— Zeitschr. f. Tuberkulose, 1908, S. 353.
[7]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908, Nr. 14, S. 241.
[8]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 31.
[9]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 41, S. 751.
[10]— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 43, 1909.
[11]— Bericht f. d. 9. intern. tierärztl. Kongreß im Haag, 1909.
[12]— Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen f. d. Jahr 1909, 54. Jahrg., 1910.
[13]— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 14, 48, 1910.
[14]— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 14, 417, 1910.
[15]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, Nr. 1/2, 1910.
Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 46; 1891, Nr. 3; 1897, Nr. 14.
Koch, Schütz, Neufeld, Miessner, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 31, 545, 1905 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51.
Kossel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 41, 1908.
Lagriffoul, Compt. rend. de la soc. de Biol., 12. Jahrg., 1907, S. 21.
Lanza, Ann. dell' instituto Maragliano, 1906.
Lellmann, Amer. vet. revue, 1907, 1909.
[1]Levy, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, 701, 1903.
[2]— Med. Klinik, 1905, S. 1093.
Levy, Blumenthal & Marxer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, 278, 1908 und Bd. 47, 289, 1908.
Libbertz & Ruppel, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 4 und 5.
[1]Lignières, Bull. de la soc. centr. de méd., oct. 1905, p. 493.
[2]— Internat. Vet.-Kongreß, Budapest 1905.
[3]— Bull. de la soc. vét. pratique, Mai 1906. Ref. Rec. d. méd. vét., 1906.
[4]— Bull. de la société centr. de méd. vét., 1906, p. 403.
[5]— Bull. de la société centr. de méd. vét., 30 oct. 1907, p. 488.
[6]— Recueil de méd. vét., 28 févr. 1907, p. 90 et 112.
[1]Löwenstein, Tuberculosis. Juni 1907, S. 287.
[2]— Zeitschr. f. Tub. u. Heilstättenwesen, Bd. 10, 36, 1906.
[1]Lorenz, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1903, S. 450.
[2]— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1903, Nr. 48.
[3]— VIII. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, 1905.
[4]— Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 9, S. 1, 1905.
Marks, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1903, S. 433; 1905, S. 10 und 45.
Marx, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904 und 1905.
[1]Marxer, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1911, Nr. 7.
[2]— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therap., Bd. 10 und 11, 1911.

Mc Farland, Proceedings of the American medical association. Section on medicine, Philadelphia 1897.
[1] Miessner, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1907, S. 37.
[2] — Landwirtschaftl. Zentralbl., Amtsbl. d. Landwirtsch.-Kammer f. d. Provinz Posen, 1909, Nr. 17, 18 und 19.
Moeller, Zeitschr. f. Tuberkulose und Heilstättenwesen, Bd. 5, 206, 1904.
[1] Moussu, Compt. rend. de la soc. de Biol., 21. Juli 1906.
[2] — Rec. de méd. vét., 15. Nov. 1906, p. 741.
[3] — Semaine médicale, 1906, p. 577.
[4] — Acad. des sciences, 1907.
[5] — Semaine médicale, 1908.
Maragliano, Berl. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 32 und Tuberkulose-Kongreß, Berlin 1899.
Neufeld, Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 37; 1904, Nr. 18 und 34.
Niemann, Centralbl. f. Bakt., Orig., 1896.
Noguchi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52.
Nowak, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere, Bd. 6.
Ondracek, Tierärztl. Centralbl. 1907, Nr. 11.
[1] Orth & Rabinowitsch, Virch. Arch., Bd. 190, Beiheft, 1907.
[1] Orth, Berl. klin. Wochenschr., 1907, S. 1056.
[2] — Virch. Arch., 1908, Beiheft.
Paterson, Lancet, 1897, p. 1106.
Pearson, VIII. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 3, 98, 1905.
Pearson & Gilliland, Journ. of comparative med. and vet. archives, Nov. 1902 und Philadelphia med. journ., 1902, p. 842.
Pearson, Leonard, Second annual report of the Henry Philipps Institute for the study treatment and prevention of tuberculosis, 1906, p. 311 und The veter. journ., 1907.
Pearson, Leonard & Gilliland, University of Pennsylvania med. bull., Vol. 18.
Rappin, Compt. rend. soc. de Biol., T. 66, H. 10, 1909.
Regnér & Stenström, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 48, 628, 1909.
[1] Römer, Beiträge zur exper. Therapie, 1902, H. 5; 1903, H. 6; 1904, H. 7.
[2] — Tuberculosis, Bd. 3, 166, 1904 und 1910.
[3] — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bde 4, 9, 13, 17.
[4] — 8. Internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 1, 406, 1905.
[5] — Verhandl. d. Landwirtschaftskammer f. die Provinz Ostpreußen, 24. Jan. 1906.
[6] — Landwirtschaftl. Centralbl., Amtsblatt d. Landwirtsch.-Kammer f. die Provinz Posen, 1909, Nr. 8—13.
[7] — Berl. klin. Wochenschr., 1909.
[8] — Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. der Haustiere, Bd. 6.
Römer, Kraus & Levaditi, Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 1, 2. Lief., S. 1063, 1908.
[1] Rossignol & Vallée, Revue de la tuberculose, 1906, p. 217 et 466.
[2] — Bull. de la soc. méd. vét., 1906.
v. Ruck, Medical record, 20. Jan. 1906, p. 85.
[1] Salmon, Philadelphia med. journ., 13. Juni 1903.
[2] — U. S. Department of agriculture, Bureau of animal industry, Bull. Nr. 38, Washington 1906.
Schlegel, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1903, S. 745.
Schricker, Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, 50. Jahrg., H. 7, München, 20. Febr. 1906.
Schütz, 8. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 3, 91, 1905.
[1] Schweinitz, Fifteenth annual report of the Bureau of animal industry for the year 1898, Washington.
[2] — Some products of the tuberculosis bacillus and the treatment of experim. tuberculosis with antitoxic serum Ib.
[3] — The attenuated bacillus tuberculosis: its use in producing immunity from tuberculosis in guinea pigs Ib. The medical news, 8. Dez. 1894.
de Schweinitz & Schröder, U. S. Department of agriculture, Bureau of animal industry. Bull. 13, Washington 1896.
[1] Smith, Journ. of Americ. med. association, 28. April 1906.
[2] — Journ. of med. research, Vol. 18, Nr. 3, 1908.

Stone & Miller, Medical record, **1908**, 28. March, p. 510.
[1]Strelinger, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 10, 118, **1906**.
[2]— Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 385.
[1]Titze, Verhandlungen des 14. intern. Kongresses f. Hyg. u. Demographie, Berlin **1907**, Bd. 4, 86.
[2]— Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, **1908**, H. 9.
[1]Thomassen, Recueil de méd. vét., **1901**, 15. Mai und 15. Sept., und **1903** S. 6.
[2]— Verhandlungen d. 8. intern. tierärztl. Kongresses in Budapest, Bd. 1, 434, **1905**.
[3]— Ref. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 2, H. 2/3, S. 269.
[1]Trudeau, Med. Record, 22. November **1890**, p. 565; Report of the ultimate results obtained in experimental eye tuberculosis by tuberculin treatment and antitubercular inoculation. Trans. of assoc. of Americ. phys., 9. Session. Philadelphia 1894.
[2]— Hyg. Rundschau, Bd. 5; Journ. of med. research, **1910**.
[1]Uyhelyi, 8. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest **1905**.
[2]— Uebersetzung aus Mezögazdasagi Szemle, **1902**.
[1]Vallée, Rec. de méd. vét., T. 83; Bull. de la soc. centrale de méd. vét., **1906**, p. 407. Ann. de l'inst. Pasteur, **1909**.
[2]— Internat. tierärztl. Kongreß im Haag, **1909**.
Vallée & Rossignol, Presse vétér., März **1906**.
de Waele, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 42, 636, **1906**.
[1]Weber & Taute, Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, **1905**, H. 3. **1908**, H. 9.
Weber, Schütz, Titze & Holland, Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, **1908**, H. 9.
[1]Weber & Titze, I. Mitteilung. Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, H. 7; II. Mitteilung, H. 9.
[2]— — Tuberkulose-Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, **1910**, H. 10.
Weber, Titze & Jörn, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, **1910**, H. 10.
Wright, Lancet, **1905**, Nr. 2492.
Zwick, Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 4.

XI.

Die Kaltblütertuberkulose.

Von

Dr. med. et med. vet. **E. Küster,**
a.o. Professor an der Universität Freiburg i. Br.

Mit 2 Tafeln.

Unter Kaltblütertuberkulose versteht man heute noch allgemein zwei ätiologisch durchaus verschiedene Krankheitsbilder, welche streng auseinander zu halten sind, um die in der Literatur vielfach vorkommenden unklaren Angaben über Tuberkulose der Kaltblüter würdigen zu können.

Man bezeichnet als Kaltblütertuberkulose einmal tuberkuloseartige Spontanerkrankungen kaltblütiger Tiere, die bisher bei Schlangen (Silbey), Karpfen (Dubard), Schildkröten (Friedmann) und Fröschen (Küster) beobachtet wurden, dann aber auch experimentell durch Einimpfung von Warmblütertuberkelbacillen (Typus hominis, bovinum, avium) bei Poikilothermen hervorgerufene Knötchenbildungen, die zwar klinisch und histologisch der Spontantuberkulose bei Kaltblütern sehr ähnlich verlaufen können, aber durch Warmblütertuberkelbacillen bedingt werden.

Die Verwendung der leicht irreführenden Allgemeinbezeichnung Kaltblütertuberkulose ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß die Mehrzahl der experimentellen Arbeiten über dieses Gebiet aus einer Zeit stammen, da auch die Tuberkulosen der verschiedenen warmblütigen Tiere noch einheitlich, d. h. als durch einen Tuberkelbacillus bedingt, aufgefaßt wurden, zum Teil ist sie auch durch den Umstand hervorgerufen, daß die meisten Autoren neben der Untersuchung der originären Kaltblütertuberkulosen gleichzeitig auch die Impftuberkulose der Kaltblüter mit Warmblütertuberkelbacillen zum Gegenstand ihrer Studien machten.

Die ersten Versuche, Kaltblüter tuberkulös zu machen, wurden schon zu einer Zeit angestellt, in der man von Bakteriologie und Tuberkelbacillen noch nichts wußte. Schon 1868 versuchten Verga & Biffi[203] Frösche, die man bis dahin für völlig immun gehalten — da man noch nie tuberkulöse Veränderungen bei ihnen gefunden hatte — durch Einimpfung von menschlichem tuberkulösen Material zu infizieren. Sie impften 12 Frösche, konnten aber keinerlei Resultate erzielen. Viele Jahre später (1891) nahm M. Despeignes[55] neue und umfangreiche Tuberkuloseimpfversuche an Salamandern, Fischen und Fröschen vor. Er impfte subkutan, intraperitoneal und in die vordere Augenkammer; auch suchte er vom Verdauungskanal aus durch Verfütterung von tuberkulösem

Virus Tuberkulose zu erzeugen. Die geimpften Tiere wurden zum Teil bei Zimmertemperatur (10° C), zum Teil bei 25° im Brutschrank gehalten; alle starben im Verlauf von 2—8 Tagen. Die Temperaturverhältnisse zeigten keinen deutlichen Einfluß auf den Verlauf des Experimentes. Bei der Sektion der eingegangenen Tiere konnte D. keinerlei tuberkulöse Organveränderungen nachweisen. Nichtsdestoweniger untersuchte er die Organe auf einen etwaigen Gehalt an Tuberkelbacillen, und zwar durch Einspritzen der Verreibung derselben in die Bauchhöhle von Meerschweinchen. Hierbei ergab sich, daß Organverreibung von den geimpften Fischen bei Meerschweinchen keine Tuberkulose erzeugte, während die Organe von Fröschen und Salamandern, auch wenn sie die Impfung acht Tage überlebt hatten, noch infektionstüchtige Tuberkelbacillen enthielten.

Arloing[5] schloß schon aus diesen Versuchen, daß Tuberkelbacillen im Organismus kaltblütiger Tiere sich vermehren und demnach auch bei niederen Temperaturen wachsen können, „wenn sie sich in einem besseren Nährmedium befinden, als unsere gewöhnlichen Laboratoriumsnährböden darstellen; ein Vegetieren der Tuberkelbacillen bedinge nicht notwendigerweise im tierischen Organismus auch tuberkulöse Neubildungen".

Ungefähr um dieselbe Zeit (1891) wie Despeignes stellte Chauveau[41] Versuche über das Verhalten von Warmblütertuberkelbacillen in Regenwürmern an; er fand, daß diese Tiere, ohne zu erkranken, für Meerschweinchen virulente Tuberkelbacillen in ihren Organen und in ihrem Darmkanal beherbergen und in infektiöser Form mit ihren Exkrementen ausscheiden können.

Die Tuberkuloseimpfversuche an Regenwürmern gewannen besonders dadurch an Interesse, daß Pasteur durch umfangreiche Untersuchungen die Bedeutung dieser Tiere für die Verschleppung von Milzbrandkeimen nachwies.

Lortet & Despeignes[128] versuchten daher eben dieselbe Frage bezüglich der Weiterbeförderung von Tuberkelbacillen durch Regenwürmer klarzustellen. Sie fanden, daß tuberkulöses Material von Regenwürmern ohne Schaden aufgenommen und in ihrem Organismus deponiert werden kann; sie wiesen sowohl in dem Darmkanal als in den verschiedenen Körpergeweben die Tuberkelbacillen nach, fanden sie natürlich auch in den Faeces und konnten mit diesen bei Meerschweinchen generalisierte Tuberkulose hervorrufen. Es ist demnach die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß durch Regenwürmer virulente Tuberkelbacillen aus tieferen Schichten des Erdbodens, etwa von menschlichen oder tierischen Leichen herrührend, an die Erdoberfläche gebracht werden können, und bei der eigentümlichen Lebensgewohnheit dieser Würmer, nach jedem warmen Regen auf die Erdoberfläche zu kommen und im übrigen, je kälter und trockener die Witterung ist, desto tiefer unter der Erde zu leben, ist eine Tuberkelbacillenverschleppung aus tuberkulösen Leichen nicht ausgeschlossen.

Es lag deshalb nahe, daß im Jahre 1893 M. Combemale[43] zu ergründen versuchte, ob Fische, die in so vielen Gegenden ein wichtiges Volksnahrungsmittel darstellen und in den mannigfaltigsten Zubereitungen genossen zu werden pflegen, eventuell Tuberkulose unter den Menschen verbreiten könnten. Aeußeren Anlaß zu dieser Befürchtung gab die bekannte Tatsache, daß in Island und besonders in Canada besonders häufig Fischerfamilien an Tuberkulose aussterben. Combemale impfte und fütterte mehrere Monate lang Karpfen mit tuberkelbacillenhaltigem Sputum; bei beiden Infektionsmethoden konnte er jedoch, auch wenn Monate seit der Infektion verstrichen waren, keinerlei tuberkulöse Neubildungen der Organe durch Sektion feststellen; wohl gelang es an der Impfstelle durch Ausstrichpräparate Tuberkelbacillen vereinzelt nachzuweisen, aber diese erwiesen sich bei Infektionsversuchen an Meerschweinchen als avirulent. C. schloß daraus: „que le poisson peut bien porter en lui-même conserver dans sa forme le bacille tuberculeux, mais qu'il en annihile la vitalité, qu'il détruit complètement la virulence."

Aehnliche Versuche an Fischen stellten einige Jahre später Hormann & Morgenroth[97] an; auch sie konnten durch Verfütterung von tuberkulösem Sputum bei Goldfischen keine Tuberkulose hervorrufen. Die Tiere nahmen das Sputum gierig auf und gediehen wohl dabei. Mehrere Wochen nach Aussetzen der Fütterung enthielten die Faeces der Versuchstiere noch lebende Tuberkelbacillen. Einer der Fische wurde getötet und mit der Leberverreibung desselben drei Meerschweinchen infiziert. Von diesen ging eines nach 7 Monaten an ausgedehnter Tuberkulose zugrunde, während die andern beiden gesund blieben; da eine Stallinfektion nicht ausgeschlossen war, konnte auf das Ergebnis der Meerschweinchenimpfung kein Wert gelegt werden.

Inzwischen wurden die ersten Beobachtungen von spontaner Tuberkulose bei kaltblütigen Tieren veröffentlicht und damit die ganze Tuberkulosefrage bei Poikilothermen in ein neues Stadium geführt. Als ersten Fall finde ich eine spontane Reptilientuberkulose von W. K. Silbey[190] beschrieben. Es handelt sich um eine Tropidonotus natrix var. murorum, die nur wenige Monate in Gefangenschaft gehalten war; äußerlich fanden sich bei dieser Schlange auf der rechten Körperseite drei haselnußgroße Tumoren, über denen die Haut adhärent war; subkutan und im Innern der Leibeshöhle, besonders im lockeren Bindegewebe der Wirbelsäule entlang, viele kleine Knötchen, vereinzelt auch an den Nieren und dem Anfangsteil der Aorta. Die Leber war mit erbsengroßen Knötchen durchsetzt, ebenso die Milz; bei letzterem Organ das normale Parenchym fast vollkommen verschwunden. Auch am Digestionsapparat wurden Krankheitsherde gefunden. Alle Knötchen enthielten käsige Massen und bestanden mikroskopisch hauptsächlich aus Rundzellen und massenhaft säurefesten Bacillen; die Grenze gegen die gesunde Umgebung bildete ein schmaler, eben sichtbarer Bindegewebsring; Epitheloidzellen und Riesenzellen wurden in dem Tuberkel nicht gefunden. Die gefundenen Bacillen ließen sich morphologisch und tinktoriell von den Tuberkelbacillen höherer Tiere nicht unterscheiden, und Silbey nahm daher an, daß es sich um eine echte Tuberkulose handelte, die primär ihren Sitz im lymphatischen System gehabt hatte. Von Kultur- und Impfversuchen mit dem gefundenen Erreger wird nichts berichtet.

Silbey versuchte auf künstlichem Wege die von ihm beobachtete Tuberkulose bei Schlangen zu erzeugen. Er impfte mehrere Ringelnattern mit tuberkulösem Virus und hielt die Impftiere bei 35° im Thermostaten. Alle gingen nach 50—70 Tagen zugrunde, zeigten aber makroskopisch keine Veränderungen; mikroskopisch konnten in den verschiedenen Organen Häufchen von Säurefesten nachgewiesen werden, die, in Leukocyten eingeschlossen, von einem Wall von Rundzellen umgeben waren. Kulturversuche wurden nicht angestellt.

Die erste originäre Kaltblütertuberkulose, bei der es gelang, den Erreger zu isolieren und der deshalb allgemein berechtigte Beachtung erzielte, war eine Karpfentuberkulose. Ueber diese und ihren Erreger machten Bataillon, Dubard & Terre[18] in der Société de Biologie 8. Mai 1897, die ersten Mitteilungen: Sie fanden im Innern eines Karpfens, der aus der Fischzuchtanstalt zu Velars stammte, einen taubeneigroßen Tumor, der zwischen Ovarium und muskulöser Bauchwand gelegen war und eine weiche, nicht käsige, leicht zerteilbare Masse enthielt. Ein Ausstrich nach Koch-Ehrlich gefärbt, zeigte in großen Mengen gut säurefeste Bacillen, die durchaus wie Tuberkelbacillen aussahen. Im Schnitt durch den Tumor wurden deutliche mehrkernige Riesenzellen gefunden, ebenso reichlich Epitheloid- und Rundzellen. Die Züchtung des säurefesten Erregers gelang bei Zimmertemperatur; er wächst von 12 bis 36°, sein Temperaturoptimum liegt bei 25°; das Wachstum war streng aërob, im Gelatine- und Agarstich keinerlei Vermehrung. Auf Bouillon in 2—3 Tagen üppiges Wachstum, dieselbe bleibt klar, auf der Oberfläche meist ein leicht zerreißliches Häutchen, dabei flockiger, leicht zerteilbarer Bodensatz. Auf Kartoffel weißliche warzenartige Ko-

lonien von seifiger Konsistenz. Auf Agar wächst der Bacillus in 3—4 Tagen zu runden, weißen, rahmartigen Kolonien aus, die zuweilen konfluieren; das Wachstum der Agarkulturen scheint bald zu sistieren. denn nach etwa 8 Tagen findet man keine typischen Bacillen mehr, sondern nur verfilzte Bakterienmassen, in denen Verzweigungen und spitze Endausläufer zu erkennen sind. Bei Färbung nach Ehrlich erscheinen die Grundmassen blau gefärbt, in dieser erblickt man sehr zahlreiche, scharf rotgefärbte Körnchen. Die Autoren halten diese Wachstumserscheinungen für einen bestimmten Entwickelungszyklus ihres Bakteriums. Auf Gelatine wächst der Fischtuberkelbacillus nur sehr langsam, so daß erst nach drei Wochen makroskopisch ein Wachstum zu konstatieren ist. Die einzelnen Kolonien sind trocken, das Zentrum opak, die Randzone mehr durchscheinend und zackig. Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt. Bei 37^0 gelang die Züchtung der Fischtuberkelbacillen nur, wenn man bei Zimmertemperatur gewachsene Bouillonkulturen auf Glyzerinagar aussäte, hierbei wachsen immer nur wenige Kolonien, die in ihrem Aussehen sehr an menschliche Tuberkelbacillen erinnern und mikroskopisch in einigen Tagen dieselben Wachstumserscheinungen (Verfilzung und Säureempfindlichkeit) darbieten wie die Agarkulturen bei Zimmertemperatur. Die Säurefestigkeit der Bacillen war ebenso groß wie bei echten Tuberkulbacillen, man konnte ihnen dieselbe auch mit heißer alkoholischer Lauge nicht entziehen. Beweglichkeit der Bacillen wurde niemals beobachtet.

Eingehende Untersuchungen über das morphologische und biologische Verhalten des Dubardschen Bacillus wurden von Kràl & Dubard[13] angestellt: der Fischtuberkelbacillus ergab die größte Säurefestigkeit, wenn er auf glyzerin-, zucker- und peptonhaltigen Nährböden gezüchtet wurde, während bei Ueberimpfen auf nährstoffarme Substrate die Widerstandsfähigkeit des gefärbten Bacillus gegen entfärbende Säuren stark nachließ, ja zuweilen ganz fehlte. Wiederholt wurde an zu Fadenform ausgewachsenen Bacillen ein Auftreten von Protoplasmaanschwellungen beobachtet, aus denen sich Seitenzweige entwickelten. Die Größe der Säurefestigkeit war für die Höhe der Virulenz irrelevant. Durch häufiges Schütteln der Bouillonkulturen ließ sich ein homogenes Wachstum unter diffuser Trübung der Bouillon erzielen; im hängenden Tropfen erwiesen sich derartige Kulturen als beweglich. Sterile Milch wurde bei Einimpfung des Fischtuberkulosebacillus dickflüssig, aber auch in 25 Tagen nicht koaguliert. Kulturen bei 37^0 waren in ihrem makroskopischen Aussehen von denen menschlicher Tuberkelbacillen nicht zu unterscheiden, aber mikroskopisch stets besonders charakterisiert. Bei Tierimpfungen erwiesen sich Karpfen, wie Bataillon & Terre[19] feststellen, ziemlich resistent gegen Fischtuberkulose: wurden die Impffische nach Monaten getötet, so waren wohl die inneren Organe mit Fischtuberkelbacillen durchsetzt, eine Tumorbildung aber niemals zu konstatieren. Frösche gingen stets zwischen 15—45 Tagen nach der Impfung zugrunde: es finden sich ausgedehnte Granulationswucherungen mit reichlich Bacillen über das ganze Peritoneum hin. Die Lungen sind nur ausnahmsweise affiziert; in einem Fall wurde eine ausgedehnte Tuberkulose der Leber festgestellt. Eidechsen erliegen der Impfung in die Bauchhöhle bei gewöhnlicher Temperatur schon in 8 Tagen und bieten ein Sektionsbild wie die geimpften

Frösche. Werden sie bei 37⁰ gehalten, so leben sie bis zu einem Monat und zeigen makroskopisch wesentlich geringere Veränderungen. Warmblüter (Tauben und Meerschweinchen) konnten auch durch große und wiederholte Dosen von Fischtuberkelbacillen weder krank gemacht noch getötet werden, mochten die verwandten Bacillen bei Zimmertemperatur oder bei 37⁰ gewachsen sein.

Im Jahre 1898 teilte Dubard[62] weitere interessante Untersuchungen über seinen Bacillus tub. piscium mit: er konnte den Bacillus, dessen Wachstum gewöhnlich bei 34⁰ völlig sistierte, auch durch häufiges Uebertragen auf frische Nährböden und gleichzeitiges allmähliches Steigern der Temperatur des Thermostaten an ein Wachstum bei 37⁰ gewöhnen. Unter diesen Verhältnissen war allerdings nur ein sehr langsames Wachstum zu konstatieren. Auf allen zuckerhaltigen Nährböden trat eine schwarzbraune Verfärbung des Substrates ein. Alte Bouillonkulturen hatten einen Geruch nach gekeimter Gerste, während die Kulturen auf festen Nährböden den typischen Tuberkelbacillenkulturengeruch darboten. Die Bacillen färbten sich schon in der Kälte mit Karbolfuchsin säurefest, häufig wurden auch in sicheren Reinkulturen säureempfindliche Individuen gefunden. Auch nach 350 Tagen waren Kulturen noch übertragbar, wenngleich färberisch sichere Bacillen nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Frisch aus dem Kaltblüterorganismus gezüchtete Kulturen waren für Meerschweinchen avirulent, doch gelang es durch besondere Infektionsmethoden, dieselben virulent zu machen: Einem Meerschweinchen wurden 10 ccm einer dichten Aufschwemmung von Fischtuberkelbacillen zusammen mit 0,5 ccm Roh-Tuberkulin subkutan eingespritzt; nach 5 Tagen wurde das Tier getötet, eine Organverreibung desselben mit Fischtuberkelbacillen versetzt, einem zweiten Meerschweinchen eingeimpft; nach wiederum 5 Tagen wurde in der gleichen Weise Material von Meerschweinchen Nr. 2 zusammen mit Fischtuberkelbacillen einem dritten eingespritzt und so fortgefahren. Bei der 8. Uebertragung wurde dann ein fortschreitender Granulationsprozeß konstatiert: in den Granulomen massenhaft säurefeste Bacillen, deren Reinkultur eine schwache Virulenz für Meerschweinchen besaß und im übrigen morphologisch und kulturell sich wie menschliche Tuberkelbacillen verhielt. „Nous la rangerons parmis les streptothrix (Kràl et Dubard) momentanément, convaincus que la forme saprophytique de la tuberculose diffère de notre type“.

In der Fischzuchtanstalt zu Velars-sur-Aube war das Auftreten von spontaner Fischtuberkulose, aus der Dubard seinen Bacillus gezüchtet hatte, nur zu einer Zeit beobachtet worden, wo das Wasser durch Sputum von Tuberkulösen verunreinigt wurde. Dieser Umstand erweckte den Verdacht, daß man in den Fischtuberkelbacillen umgewandelte Warmblütertuberkelbacillen zu erblicken habe und legte den Gedanken nahe, diese supponierte Umformung auf experimentellem Wege zu versuchen. Dubard, Bataillon & Terre[18] fütterten Karpfen mit den Organen tuberkulöser Meerschweinchen und züchteten nach 8 Tagen aus ihrer Leber reichlich Fischtuberkelbacillen. Bei Fröschen gelang in 11 Tagen die gleiche Umformung. Wurde die bacillenreiche Karpfenleber subkutan auf Meerschweinchen verimpft, so blieben diese vollkommen gesund. Auch bei intraperitonealer Impfung der Karpfen und Frösche mit menschlichen Tuberkelbacillen war der Erfolg der gleiche. In einer zweiten Versuchsserie wurden Frösche mit Menschen- und Hühnertuberkelbacillen geimpft; hier gelang die Umzüchtung der menschlichen Tuberkelbacillen nicht. Die Hühnertuberkelbacillen jedoch brachten in 15 Tagen makroskopisch sichtbare tuberkulöse Veränderungen an den Froschorganen hervor, aus denen wiederum die Züchtung von Fischtuberkelbacillen gelang. Eine Reihe späterer Versuche, die von den-

selben Autoren einzeln oder gemeinschaftlich angestellt wurden, gab ebenso wechselnde Resultate wie die oben erwähnten und zum großen Teil Mißerfolge. Gleichwohl erblicken Bataillon, Dubard & Terre in der Fischtuberkulose eine mehr saprophytische Form der Warmblütertuberkulose, welche man experimentell durch Kaltblüterpassage erzeugen kann: „Alle Kaltblüter erwiesen sich für Impfung mit menschlicher Tuberkulose empfänglich. Aus den Organen dieser Tiere ließ sich echte Fischtuberkulose (Typ. de Velars) und auch eine Reihe von solchen Tuberkulosestämmen züchten, die Uebergänge von der einen Art zur andern darstellen. Hochvirulente Stämme gaben gewöhnlich einen Mißerfolg. Am geeignetsten für die Impfung erwiesen sich Tuberkelbacillen, die längere Zeit auf einem schlechten Nährmedium gewachsen waren. Nachdem diese Bacillen 12—30 Tage im Kaltblüterorganismus verweilt hatten, waren die Chancen zur Züchtung von typischen Kaltblütertuberkelbacillen am günstigsten. Als Nährsubstanz für die Reinzüchtung muß dieselbe verwandt werden, die der Ausgangskultur für die Impfung als Substrat gedient hatte."

Auch an Wirbellosen (Insekten und Waldschnecken) wurden analoge Infektionsversuche von Dubard [60—63] angestellt, um so zu einer vielleicht noch einfacheren, d. h. der saprophytischen näherstehenden Form der Tuberkelbacillen zu gelangen, als es die Mikroben der Fischtuberkulose waren. Die wirbellosen Tiere gingen an Fischtuberkuloseimpfung sehr rasch zugrunde, ohne daß es gelang, durch Kulturverfahren unter den massenhaft wachsenden Bakterien einen Stamm wiederzufinden, der auch nur in einem spezifischen Verhalten an Tuberkelbacillen erinnerte. Die Injektion von menschlichen Tuberkelbacillen erzeugte bei Erdschnecken und einigen Raupenarten tuberkulöse Granulation auf der Oberfläche der Abdominalorgane, aus denen in 2 Fällen die verimpften Tuberkelbacillen kulturell wiedergewonnen werden konnten.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen über das Verhalten von Warmblütertuberkelbacillen bei Kaltblütern wurden weiterhin von Auché & Hobs [6], sowie von Ramond & Ravaut [179] vorgenommen. Die ersteren infizierten Frösche mit Menschen- und Hühnertuberkelbacillen, und zwar per os, durch Einspritzen in den dorsalen Lymphsack und endlich durch Einbringen in die Bauchhöhle. Alle diese Impfungen wurden verhältnismäßig gut vertragen, die Tiere blieben bis zu 180 Tagen am Leben. Im einzelnen wurde folgender Befund erhoben: bei Injektion der Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle trat alsbald eine starke lokale Leukocytose auf, der eine intensive Phagocytose folgte. Methodische Untersuchungen nach bestimmten Zeiträumen ergaben, daß schon nach einer Viertelstunde die Leukocyten mit Tuberkelbacillen vollgepfropft waren und das Aussehen von Leprazellen darboten; größere Bacillenhaufen, die von Leukocyten nicht aufgenommen werden konnten, wurden von diesen dicht umlagert. Nach 10 Stunden waren keine freien Bacillen mehr in der Bauchhöhle zu finden. Kommen die größeren von Leukocyten eingeschlossenen Bacillenhaufen auf parenchymatöse Organe, z. B. die Leber, zu liegen, so üben sie auf das unterliegende Gewebe einen Druck aus, das Gewebe atrophiert und das ganze Konglomerat wird allmählich in das Innere des Organs verlagert; dieses bildet seinerseits eine bindegewebige Abkapselung, und so entstehen nach Auché & Hobs die Warmblütertuberkeln in der Froschleber, eine Ansicht, die ich auch in Arbeiten der neuesten Zeit wiederholt vertreten finde. Die Zahl der Bacillen im Inneren dieser Tuberkeln nimmt nicht zu, sondern ab, so daß sehr alte, durch Injektion von Warmblütertuberkelbacillen in der Froschleber erzeugte Tuberkeln überhaupt keine Bacillen mehr enthalten. Die Zellen der Tuberkeln nehmen allmählich einen epitheloiden Charakter an, auch Riesenzellen werden gebildet; im Inneren des Knotens tritt Nekrose auf, niemals typische Verkäsung. Es handelt sich also „entweder um einen chromatolytischen oder sklerotisierenden bindegewebigen Prozeß". Die Färbbarkeit der Bacillenhaufen läßt mit der Dauer des Verweilens im Froschkörper deutlich nach. Eine Ausbreitung des Erkrankungsprozesses, eine Vermehrung der Bacillen, eine Generalisation der Tuberkulose findet bei Einimpfung von Warmblütertuberkelbacillen beim Frosch nicht statt. Man kann daher auch nicht von einer Tuberkuloseerkrankung im eigentlichen Sinne reden. Die Wirkung der Hühnertuberkelbacillen ist qualitativ im Froschkörper dieselbe wie die der menschlichen Tuberkelbacillen, nur quantitativ geringer.

Aus den Organen von Fischen, die 20 bis 158 Tage nach der Impfung getötet wurden, fielen alle Kulturversuche auf Glyzerinagar-Nährboden negativ aus; weder Warmblütertuberkelbacillen, noch die Bacillen der Fischtuberkulose konnten aufgefunden werden. Wurden dieselben Organe, in denen sich mikroskopisch säurefeste Bacillen nachweisen ließen, Meerschweinchen intraperitoneal

injiziert, so erkrankten diese an typischer Tuberkulose, und zwar war die Virulenz entsprechend der Dauer des Verweilens der Tuberkelbacillen im Froschkörper herabgesetzt. Frösche konnten mit den gleichen Organverreibungen, welche Meerschweinchen noch tuberkulös machten, nicht mehr krankgemacht werden, ebenso wenig wie mit der Verreibung einzelner Granulationen, die bei der ersten Impfung entstanden waren und sicher Tuberkelbacillen enthielten. „Il n'y a pas de transformation de la tuberculose humaine ou aviaire en tuberculose pisciaire." Um eine weitere Stütze für diese Behauptung zu haben, untersuchten die Autoren auch die Wirkung abgetöteter Tuberkelbacillen des Typus humanus und avium auf den Organismus des Frosches. Bis zum 33. Tage und wahrscheinlich auch weiterhin wirkt die Einspritzung abgetöteter Tuberkelbacillen genau so wie die lebender in gleichen Dosen: Granulationen auf dem Peritoneum, am Mesenterium, auf und später in der Leber. Ausgang in Nekrose, niemals typische Verkäsung. Histologisch lassen sich die Neubildungen, die durch tote Bacillen bedingt werden, von den durch lebende hervorgerufenen nicht unterscheiden.

Ramond & Ravaut[179] hatten bei analogen Impfungen an Fröschen im wesentlichen dieselben Resultate, nur fanden sie die Wirkung der Hühnertuberkelbacillen am „mörderischsten" und weit stärker als die von menschlichen Tuberkelbacillen und selbst von Bacillen der Fischtuberkulose; ein Erfolg, der sich nur durch die sehr verschiedene Virulenz der verwandten Kulturen erklären läßt.

Von deutschen Autoren wurden die ersten eingehenden Studien über die Wirkung von Warmblütertuberkelbacillen, sowie der Fischtuberkelbacillen bei Fröschen 1900 von Lubarsch[131] veröffentlicht. Er infizierte Frösche mit Verreibung tuberkelbacillenhaltiger Organe von Warmblütern oder Tb.-Reinkultur, tötete dieselben nach 8—14 Tagen und impfte mit Organverreibung von ihnen Meerschweinchen; letztere gingen an ausgedehnter Tuberkulose zugrunde. Waren 6—8 Wochen seit der Infektion der Frösche mit Tb.-Bac.-haltigen Organen verstrichen, so blieben die analog geimpften Meerschweinchen tuberkulosefrei, es wäre also hiernach ein ausgesprochener Virulenzverlust der Tuberkelbacillen durch Verweilen im Froschkörper anzunehmen, wenn nicht Kontrollversuche mit Tuberkelbacillen-Reinkultur eines besseren belehrt hätten: Organverreibungen von Fröschen, die vor 6 Wochen mit Tb.-Reinkultur geimpft waren, erzeugten bei Meerschweinchenimpfung Tuberkulose. Lubarsch betont deswegen mit Recht, daß nur bei Verwenden von Reinkulturen Virulenzveränderungen mit Sicherheit festgestellt werden können. Bei allen Froschimpfungen waren in den dorsalen Lymphsack eingespritzte Tuberkelbacillen oder feinverteilte indifferente korpuskuläre Elemente schon nach wenigen Minuten in den inneren Organen nachweisbar; die Virulenz der Tuberkelbacillen war für die Schnelligkeit der Verschleppung ohne Bedeutung. Wurden Reinkulturbröckel von Tuberkelbacillen in den dorsalen Lymphsack gebracht, so entwickelten sich an der Impfstelle Knötchen, die durch feines Fadenwerk miteinander in Verbindung standen. Mikroskopisch waren diese Knötchen Fremdkörpertuberkeln, sie enthielten im Innern reichlich Riesenzellen, zeigten aber weder Verkäsung, noch sonst den typischen histologischen Bau des Warmblütertuberkels. Blieb die lokale Knötchenbildung aus, so war entsprechend der Befund an Tuberkelbacillen in den inneren Organen reichlicher. Nach Lubarschs Ansicht entstehen bei den erwähnten Impfungen im Froschkörper neben den Fremdkörpertuberkeln auch echte Tuberkeln, und dementsprechend hält er eine Vermehrung der eingebrachten Warmblütertuberkelbacillen als Ausnahmebefund für wohl möglich.

Die Fortsetzung dieser Versuche an einem größeren Tiermaterial durch Lubarsch & Mayer[132] führte zu ganz ähnlichen Resultaten. Die Tuberkelbacillen brachte man jetzt direkt mit der Platinöse in den Lymphsack ein, um dem Einwand zu begegnen, daß beim Einspritzen der Tuberkelbacillen rein mechanisch durch den Injektionsdruck eine Verbreitung der Bacillen erfolge. Typus humanus und Typus avium fanden Verwendung. Die mit menschlichen Tuberkelbacillen geimpften Tiere entwickelten in ihrer Leber Epitheloidzellentuberkeln, in denen die Bacillen einzeln und auch in Haufen gelegen waren; die konstituierenden Zellen waren groß, mit hellem Protoplasmahof und dunklem bläschenförmigen Kern. Die Tuberkeln waren gegen das umgebende normale Lebergewebe scharf abgesetzt, enthielten jedoch keine Riesenzellen. In den an der Impfstelle gebildeten Fremdkörpertuberkeln konnten wiederum echte Riesenzellen nachgewiesen werden. Die Säurefestigkeit der Bacillen in den Organschnitten hatte wesentlich abgenommen, so daß es nur bei vorsichtigem Entfärben gelang, die Bacillen darzustellen. Die Streitfrage, ob es sich bei diesen Tuberkeln um echte tuberkulöse Neubildungen, d. h. um Reaktionsprodukte des tierischen Organismus auf den biologischen Reiz der Tuberkelbacillen handle, halten die Autoren für belanglos, denn auch bei warmblütigen Tieren erklärt man ohne Bedenken reine Epitheloidzellentuberkeln für biologische Reizprodukte der Tuberkelbacillen. Weiterhin läßt sich rein mechanisch die Tuberkelbildung beim Frosch nicht erklären, denn um analog eingebrachte Karminpartikelchen bleibt diese Bildung aus, es fehlt eben der formentative Reiz der Tuberkelbacillen. Tuberkel finden sich im Froschkörper auch um ganz vereinzelte Bacillen. Die Epitheloidzellenanhäufung und Gefäßlosigkeit ist das Wesentliche und Gemeinsame der Tuberkelbildung bei Warm- und Kaltblütern. Die Form der Zellen, besonders der Granulationszellen, ist nach der Tierspecies verschieden.

Eine sichere Vermehrung der eingeführten Tuberkelbacillen ließ sich in diesen Versuchen mit Typ. hum. nicht nachweisen, aber unzweifelhaft war, daß innerhalb von 6 Wochen keine wesentliche, merkbare Verminderung der Bacillenzahl eintrat. Die Menge der Bacillen in den inneren Organen war weitgehend von der Art der Einführung abhängig, sie war am geringsten, wenn tuberkulöse Organstücke in den Rückenlymphsack eingebracht waren. Die Bacillen waren morphologisch und tinktoriell in sehr verschiedenem Grade verändert.

Bei der analogen Einimpfung von Hühnertuberkelbacillen bei Fröschen ergab sich im wesentlichen folgendes: im Mesenterium und in der Leber stecknadelkopfgroße Epitheloidzellentuberkeln mit wenig Bacillen im Innern; reichlich Bacillen diffus in den Organen, bald einzeln, bald in Haufen zusammenliegend. 50 Proz. der mit Hühnertuberkulose geimpften Frösche ging spontan ein, woraus auf eine höhere Pathogenität oder stärkere Toxinwirkung dieser Bacillen geschlossen werden könnte. Im Zentrum der Tuberkeln, welche durch Hühnertuberkulose hervorgerufen waren, wurde viel häufiger als bei menschlicher Tuberkulose Nekrose, hyaline Schollenbildung und Auftreten von gelappt- und mehrkernigen Leukocyten beobachtet. Was die Zeit anbetrifft, innerhalb der es zu Tuberkelbildung kam, ergaben sich ganz unregelmäßige Verhältnisse; während dieselbe in einem Fall schon nach 9 Tagen vorhanden war, wurde sie in einem anderen auch nach 31 Tagen vermißt.

Fütterungsversuche, die Lubarsch & Mayer bei Fröschen mit Säugetiertuberkelbacillen anstellten, zeigten, daß hierbei Tuberkelbacillen von dem Magendarmtraktus aus in die inneren Organe nicht übergehen: „sie bleiben nur in den Hohlgebilden hie und da oberflächlich der Schleimhaut anhaften und werden, da sie mit den Faeces in das Wasser gelangen, immer von neuem wieder aufgenommen, wodurch sich auch der Befund im Magen 5—6 Wochen nach Aussetzen der spezifischen Fütterung erklärt; da sie aber keine

Reaktion seitens der Zellen hervorbringen, erklärt sich, daß sie irgendwelche erheblichen Veränderungen nicht erleiden."

Zu den Fischtuberkuloseimpfungen wurde ein Stamm aus dem Kràlschen Laboratorium verwandt, der im Ausstrich neben kurzen Formen auch reichlich Fadenbildungen und Verzweigungen der Bacillen erkennen ließ. Bei den mit diesem Stamm geimpften Fröschen kam es häufig zur Entwickelung einer ulzerierenden Hauttuberkulose; die unterliegende Muskulatur war mit gelben Granulationen und Blutaustritten bedeckt; auch in den Nieren wurden subkapsuläre Blutungen beobachtet. In Milz, Leber, Nieren, Lungen fanden sich 9 Tage nach der Impfung reichlich Bacillen, auch zuweilen Zellanhäufungen, aber noch keine echten Tuberkelknötchen. War ein Frosch vor 14 Tagen infiziert, so war die Säurefestigkeit der Fischtuberkelbacillen deutlich vermindert. Nach 26 Tagen wurden zuerst in der Leber, dann in den übrigen Organen Tuberkeln mit mikroskopisch degeneriertem hyalinen oder verkästen Zentrum gefunden. In der Leber waren sie um die Kapillaren und kleinen Venen gruppiert; im Inneren reichlich Leukocyten, welche die nekrotische Masse erweichten und auflösten, nach außen ein Kranz von Epitheloidzellen. Bei einem Frosch, der die Infektion 6 Wochen überlebte, fanden sich in Milz und Niere auch Tuberkeln mit Riesenzellen. Eine Vermehrung der Fischtuberkelbacillen im Froschkörper sieht Lubarsch besonders durch das Auftreten großer Bacillenhaufen im interstitiellen Gewebe, in den Harnkanälchen, in dem Nierenbecken bewiesen; die Neigung zu Tuberkelbildung ist um so größer, je rascher die eingebrachten Bacillen sich vermehren.

1900 erschien inzwischen eine ausführliche Untersuchung von Morey[158] über die Wirkung von Warmblütertuberkulose auf Kaltblüter. Bei dieser Studie wurde auf eine eventuelle Abschwächung der Virulenz der Tuberkelbacillen durch wiederholte Passage und die Wirkung dieser abgeschwächten Bacillen auf den Organismus der Warmblüter Rücksicht genommen.

M. impfte zunächst 10 Schleien mit hochvirulenten Kochschen Bacillen peritoneal. Die ersten Tiere starben nach 7 Tagen und zeigten ausgedehnte hämorrhagische Peritonitis; im Exsudat reichlich die eingeimpften Bacillen; die Organe ohne Veränderung. Weitere Impftiere, die nach 45 Tagen der Infektion erlagen, boten ausgeprägtere Veränderungen: die Bauchhöhle fast durchweg mit grauweißen Pseudomembranen ausgekleidet. Diese Membranen sind zäh, fast sklerotisch und verkleben die Organe fest mit einander und den Bauchwandungen. Leber und Milz erscheinen gekörnt, mit stecknadelkopfgroßen Tuberkeln besetzt. Die Tuberkeln sind histologisch analog den Tuberkeln bei Warmblütern aufgebaut. Im Ausstrich aus den Membranen wenig Tuberkelbacillen, reichlich dagegen in Milz- und Leberausstrich. Die Bacillen zeigen meist lange Formen, die Mehrzahl dabei Körnelung. Bei Schleien, die erst nach 66 Tagen nach der Impfung verendeten, waren die Abdominalorgane in ihrer Gesamtheit atrophisch, die oben erwähnten Membranen so derb, daß bei dem Versuch der Loslösung die Organe einrissen.

Ein Kontrollmeerschweinchen, welches mit der gleichen Bacillenemulsion wie die Schleien geimpft war, starb nach 45 Tagen an ausgedehnter Tuberkulose.

Wie Schleien wurden auch Flußkarpfen und Goldfische mit menschlicher Tuberkulose geimpft. Die Flußkarpfen zeigten im großen ganzen dieselben Veränderungen, wie die Schleien, nur daß in den Tuberkeln die epitheloiden Zellen weniger ausgeprägt und der ganze Knoten reichlicher mit Rundzellen umgeben war. Der Befund bei Goldfischen ergab nichts Besonderes. Bei allen Fischen wurden außer an Leber und Milz, besonders an der Schwimmblase reichlich Tuberkelknötchen gefunden; die Erkrankung dieses Organs dokumentiert sich während der letzten Lebenstage schon dadurch, daß die Fische nicht mehr

imstande waren, im Wasser in die Höhe zu steigen, so daß sie sich nur am Boden des Behälters aufhielten. Bei Impfung von 10 Fröschen in gleicher Weise ergab sich eine größere Widerstandsfähigkeit gegen die Einwirkung menschlicher Tuberkelbacillen als bei Fischen. Ihre mittlere Lebensdauer nach der Impfung betrug 127 Tage; sie magerten bis zum Skelett ab und oftmals traten dabei starke Oedeme der Extremitäten auf. In der leicht gelblich gefärbten Oedemflüssigkeit wurden keine Tuberkelbacillen gefunden; den Oedemen schien die Kachexie parallel zu gehen. Die Oberfläche aller Organe ist mit feinen Tuberkeln besetzt. Diese bestehen aus Bacillenmassen, die von Rundzellen umgeben sind. In dem Ausstrich aus der Leber finden sich nur vereinzelte, meist innerhalb von Leukocyten befindliche Bacillen. Die Frösche gehen nach Ansicht des Autors nicht direkt an den Organveränderungen, sondern an fortschreitender Kachexie zugrunde.

Da erfahrungsgemäß menschliche Tuberkelbacillen bei 37—38° ihr Temperaturoptimum haben, so wurden auch versuchsweise geimpfte Goldfische bei höherer Temperatur gehalten. Diese Tiere gingen bei 20° schon nach 35 Tagen zugrunde und boten dieselben Veränderungen wie die bei Zimmertemperatur gehaltenen, es scheint daher durch höhere Wärmegrade der ganze Krankheitsprozeß beschleunigt zu werden.

Um weiterhin aufzuhellen, ob, wie Bataillon, Dubard & Terre behaupten, eine wirkliche Anpassung menschlicher Tuberkelbacillen an den Kaltblüterorganismus möglich sei, wurde von den in der ersten Versuchsserie geimpften Schleien Material entnommen und damit eine zweite Gruppe infiziert, von dieser wiederum bei der Sektion auf gesunde Tiere weiter geimpft und so fort bis zur fünften Serie. Hierbei trat keinerlei Akklimatisation der Bacillen an den Kaltblüterorganismus ein, im Gegenteil, mit jeder weiteren Passage nahm die Virulenz ab, so daß bei der fünften Fortimpfung keines der Tiere mehr der Infektion erlag. Eine analoge Serienimpfung bei Karpfen ergab dasselbe Resultat. Die Behauptung Dubards: que le type bacillus tuberculosis hominis injecté aux animaux à température variable, prend le type pisciaire, si la transformation et l'adaption ont été complètes, grâce au temps du séjour ou au nombre de passages, konnte in keinem Falle bestätigt werden.

Um den Virulenzzustand der Tuberkelbacillen nach ein- oder mehrmaliger Fischpassage festzustellen, wurden jeweils Meerschweinchen mit den Organverreibungen der Impftiere infiziert. Eine eigentliche Virulenzabnahme ergaben diese Versuche nicht, sondern wenn die Meerschweinchen nach der Impfung überhaupt erkrankten, so gingen sie an typischer Tuberkulose zugrunde. Material, das einer Schleie der dritten Impfserie entnommen war, erzeugte beim Meerschweinchen keine Tuberkulose mehr, doch boten diese Tiere einer Nachimpfung mit Tuberkelbacillenreinkultur gegenüber auch keinerlei erhöhte Widerstandsfähigkeit. Die Virulenz der Bacillen, wenn sie den Fischkörper passiert hatten, war für Meerschweinchen entweder vollkommen erhalten oder vollkommen erloschen; eine Immunisierung mit den avirulenten Bacillen ist nicht möglich. Durch Kulturverfahren auf künstlichen Nährböden konnte Morey sowohl aus geimpften Schleien als aus Karpfen auf Glyzerinagar bei 37° Reinkulturen der Tuberkelbacillen wiedergewinnen, jedoch nur bei Tieren, die in erster oder zweiter Passage infiziert waren; bei Materialentnahme von Impffischen der ersten Serie war unter sonst gleichen Bedingungen die Zahl der gewachsenen Kolonien die größte. In der dritten Serie konnte durch Kultur der Tuberkelbacillennachweis nicht mehr erbracht werden; niemals gelang eine Züchtung von Tuberkelbacillen bei Zimmertemperatur oder überhaupt eines Stammes, der an die Dubardschen Bacillen erinnerte. Morey schließt seine Ausführungen mit der Erklärung: „Nous inclinons donc à penser que le bacille type de Velars décrit par M. Dubard n'est pas le bacille de la tuberculose des mammifères, mais plutôt un bacille pseudotuberculeux, comme en ont rencontré déjà un grand nombre d'auteurs".

In dem gleichen Jahre, wie die Moreysche Arbeit, erschien in den Annalen des Instituts Pasteur eine eingehende Studie über Fischtuberkelbacillen (Stamm Dubard) von Ledoux-Lebard[130]. Dieser benutzte zu seinen Versuchen Rana temporaria und R. fusca, bei denen er trotz zahlreichen Untersuchungen niemals Spontantuberkulose beobachtet hatte. Die Frösche magerten nach der Impfung, nachdem sie in den ersten Wochen keinerlei Krankheitssymptome geboten, allmählich stark ab und gingen an ausgesprochenen Erscheinungen allge-

meiner Phthise zugrunde. Der Tod erfolgte zuweilen plötzlich unter Krämpfen. An der äußeren Haut wurden mitunter blutige Geschwüre beobachtet, deren Sekretion das Wasser der Behälter verpestete. Die Krankheitsdauer schwankte von einigen Wochen bis zu mehreren Monaten. Rana temporaria war durchgehends empfindlicher gegen Fischtuberkelbacillen. Erfolgte der Tod der Impftiere sehr frühzeitig, so fehlten alle makroskopischen Veränderungen. Die ersten Krankheitsherde wurden in Leber und Nieren beobachtet, die Lungen erkrankten nur selten. In typischen Fällen erkannte man an der Leber mit unbewaffnetem Auge kleine, häufig konfluierende Flecke; das gleiche an den Nieren. Nur einmal wurde tuberkulöse Pericarditis festgestellt. Die Lebertuberkeln erscheinen auf dem gefärbten Schnitt als weiße Inseln, da ihr Protoplasma keine Farbe mehr annimmt. Gegen die Umgebung erscheinen die Tuberkeln meist sequesterartig abgegrenzt, doch führen zuweilen noch einzelne Leberzellenbrücken zu ihnen hin. Bei der Präparation entsteht häufig um die Tuberkeln eine Art Hohlraum. In der Randzone sind reichlich Epitheloidzellen zu sehen, aber keine Riesenzellen. Der Tuberkel kann die umgebenden Organzellen so in Mitleidenschaft ziehen, daß ringsum eine „glasartige Schicht“ auftritt, der Ausgang des ganzen Prozesses ist Degeneration und Verkäsung.

Ledoux-Lebard erachtet die lokalisierten Lebernekrosen infolge der Wirkung der Bacillen als das Primäre des ganzen Prozesses, das Auftreten besonderer Zellformen (unter diesen die Epitheloidzellen, welche er wenigstens zum Teil aus degenerierten Leberzellen entstanden denkt) in der Umgebung des Nekroseherdes als die sekundäre Reaktion des Lebergewebes. Häufig ist nun das Nekrotischwerden einzelner Zellbezirke die vorwiegende Veränderung, und der Autor erblickt hierin keinen Widerspruch gegen die Diagnose Tuberkulose, da man dieselben Veränderungen auch häufig in der Leber von tuberkulösen, künstlich infizierten Meerschweinchen beobachten könne; auch hier vermisse man in nicht seltenen Fällen typische Tuberkelbildung, während Degenerationsherde auf tuberkulöser Basis durch das ganze Lebergewebe zerstreut vorhanden sind. Er beruft sich hierbei auf eine Arbeit Pillets, auf die ich noch weiter unten zurückkommen werde.

Während L.-L. in der lokalen Nekrose, dem Tuberkel und in der Verkäsung Analoga mit der Tuberkulose der Warmblüter erblickt, erkennt er in folgendem besondere Charakteristika der Froschtuberkulose: die Zellen des Tuberkels sind meist so mit Bacillen vollgepfropft, daß neben dem Kern nur noch eine schmale Protoplasmazone zu erkennen ist. Zuweilen ist die Zellform durch die in ihr enthaltenen Bacillen ganz verdeckt, und das verkäste Zentrum erscheint dann von großen freien Bacillenhaufen umlagert, die dem Leberschnitt schon bei schwacher Vergrößerung ein rotfleckiges Aussehen verleihen. Von den größeren Bacillenhaufen schieben sich mitunter Bacillenbündel radiär zwischen die Leberzellenbalken, diese auseinanderdrängend, vor. In späteren Stadien sind häufig nur noch diese Bacillenstränge erkennbar, die zwischenliegenden Leberzellen zugrunde gegangen und trotzdem eine Zellreaktion kaum angedeutet. Je rascher die Bacillenvermehrung vor sich geht, desto seltener scheint es zur Bildung zelliger Tuberkeln zu kommen. Das Stadium der Erkrankung ist über das ganze Organ das gleiche.

Die in der Leber von Fröschen reichlich vorhandenen Pigmentzellen fungieren bei der Tuberkulose als Phagocyten. Schon 10 Minuten nach der Einimpfung von Froschtuberkelbacillen findet man sie mit Bacillen beladen; sie entsprechen im übrigen nach Ls. Ansicht den Kupfferschen Zellen der Mamarier.

In den Nieren findet man die Tuberkeln zwischen den Tubuli gelagert; diese scheinen nur sehr schwer arrodiert zu werden, da sie zuweilen mitten durch einen Bacillenherd hindurchziehen. Zu Beginn der Erkrankung sind die Bacillen in den Nieren von Bindegewebszellen eingeschlossen, die vielfache und verzweigte Fortsätze besitzen; es sollen dies Wanderzellen sein, die sich mit Bacillen beladen und in den Nieren festgesetzt haben. Hierdurch sowie durch das Vorhandensein der von Nussbaum beschriebenen Lymphtrichter der Amphibienniere

— welche direkt die Lymphe des Peritonealraumes den Nierengefäßen zuführen — soll sich das frühzeitige Ueberschwemmen der Niere mit Bacillen erklären. Die geimpften Frösche sterben bei 22° schneller als bei tieferen Temperaturen. Bei 34° findet im Froschkörper kaum noch eine Vermehrung der eingebrachten Fischtuberkelbacillen statt, der ganze Krankheitsprozeß sistiert. Aus einem Frosch, der, mit Fischtuberkulose geimpft, 59 Tage bei 34° gehalten war, konnten durch Kultur keine Bacillen mehr nachgewiesen werden, obwohl im Leberschnitt dieselben noch zu sehen waren.

Die Zahl der Pigmentzellen der Leber nimmt bei 34° beträchtlich zu, und zwar zpeziell in der Umgebung der Erkrankungsherde.

Da in Glyzerinbouillon bei 30—35° noch eine deutliche Vermehrung der Fischtuberkelbacillen stattfindet, so muß für das Sistieren des Wachstums im Froschkörper bei der gleichen Temperatur noch ein besonderer hemmender Einfluß (die Pigmentzellen?) mit in Betracht kommen.

Im Jahre 1897 glaubte Moeller[150] durch eine einmalige Kaltblüterpassage eine Umformung von menschlichen Tuberkelbacillen erzielt zu haben. Er impfte eine Blindschleiche mit tuberkulösem Sputum in die Bauchhöhle; als das Tier nach einem Jahr einging, fand er im Innern reichlich säurefeste Bacillen, die in Reinkultur gezüchtet werden konnten.

Die Bacillen wuchsen gut schon bei 20°, die oberste Wachstumsgrenze betrug 29°. Das Aussehen der Kultur war von dem menschlicher Tuberkelbacillen wesentlich abweichend und ähnelte dem der Hühnertuberkulose. Eine Wiedergewöhnung der Bacillen an höhere Tempratur gelang auf keine Weise. Da Moeller 1907 auf dem internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie es selbst für möglich erklärte, daß die von ihm geimpfte Blindschleiche schon vorher spontan an Kaltblütertuberkulose erkrankt war, so erübrigt es sich, hier ausführlich auf die Experimente mit diesen Säurefesten sowie auf die Befunde von Herr, der die Moellerschen Experimente unter Verwendung von Tuberkelbacillenreinkultur an drei Blindschleichen nachprüfte und keinerlei Umwandlung feststellen konnte, einzugehen.

Kurz seien auch nur die Untersuchungen Sions[131] erwähnt, der bei Impfungen von Warmblütertuberkelbacillen auf Kaltblüter zu Resultaten kam, die denen der bisher genannten Autoren in vielen Punkten widersprechen. Die Hauptschlußfolgerungen seiner Versuche sind folgende: „Einimpfung von tuberkulösem Material warmblütiger Tiere bringt bei Fröschen keinerlei charakteristische Läsionen hervor. Die Bacillen bleiben im Froschkörper vollkommen passiv, können also höchstens den Reiz eines Fremdkörpers ausüben. Die Virulenz wird durch sechsmonatliches Verweilen im Kaltblüterorganismus nicht verändert; die Bacillen befinden sich hier in einem indifferenten Medium, feucht und dunkel und werden ebenso gut konserviert wie in einem Bouillonkolben oder zugeschmolzenen Agarröhrchen. Der Organismus der Kaltblüter entzieht ferner den Bacillenleibern keine Substanzen, welche imstande wären, Meerschweinchen erhöhte Resistenz oder gar Immunität gegen Tuberkulose zu verleihen."

Die vielfach widersprechenden und abweichenden Angaben der Autoren veranlaßten Herzog[90] auf Betreiben Dieudonnés, eine Nachprüfung der Wirkung von Warmblütertuberkelbacillen bei Kaltblütern zu unternehmen.

Diese Untersuchungen wurden in der Weise eingeleitet, daß je eine Agarkultur der betreffenden Tuberkelbacillen im Achatmörser zerrieben, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in den Rücken-Lymphsack eines Frosches injiziert wurde. Bei der Verwendung menschlicher Tuberkelbacillen gingen einige Tiere spontan ein. Ihre Sektion ergab auf den Organen ausgebreitete Knötcheneruptionen; mikroskopisch waren die Knötchen häufig von einem

bindegewebigen Ring gegen das gesunde Organgewebe abgegrenzt; im Zentrum zuweilen Verfall und Verkäsung; Riesenzellen wurden nicht gefunden; die Gewebsproliferation überwiegt im allgemeinen bedeutend über Degeneration und Reparation. Die eingeimpften Bacillen konnten regelmäßig im Ausstrich wieder nachgewiesen werden, reichlich im dorsalen Lymphsack, spärlich in den Organen, besonders den Lungen. Die Lagerung der Bacillen zueinander und zu den Organzellen ist unregelmäßig, nicht typisch.

H. schließt aus diesen Befunden, daß menschliche Tuberkelbacillen beim Frosch Veränderungen hervorzubringen imstande sind, die prinzipiell denen der echten Kaltblütertuberkulose gleichwertig sind.

„Die Bacillen sind kurz nach der Impfung in allen Organen nachweisbar und finden dort auch bei gewöhnlicher Temperatur die Bedingungen zu ihrer Vermehrung."

Die Virulenz der Passagebacillen erachtet Herzog für vermindert, da die Einspritzung einer zerriebenen tuberkulösen Froschleber in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens hier nur eine milde Form der Tuberkulose hervorbringe. Endlich glaubt er auch eine Anpassung der Tuberkelbacillen an den Kaltblüterorganismus annehmen zu müssen, denn wenn er tuberkulöses Material von einem spontan verendeten Frosche, welcher 60 Tage vorher geimpft war, einem zweiten Frosch einverleibte, so ging dieses Tier schon nach 22 Tagen zugrunde.

Bei einer zweiten Versuchsserie wurde besonders durch zahlreiche Meerschweinchenversuche auf die Virulenzabnahme der Tuberkelbacillen, welche im Froschkörper geweilt hatten, Rücksicht genommen und H. glaubt, daß diese durch seine Impfversuche zweifellos festgestellt sei. Die geimpften Meerschweinchen erlagen der Infektion um so später, je länger die Bacillen im Froschkörper gewesen waren. Bei einzelnen Fröschen mußte eine starke Vermehrung der eingebrachten Bacillen angenommen werden, aber eine Reinzüchtung, die schon Lubarsch für den einwandsfreien Nachweis der Virulenzabnahme oder Anpassung gefordert hatte, gelang trotz zahlreicher Versuche nicht.

Die von Herzog begonnenen Versuche wurden von Dieudonné[56], zum Teil zusammen mit Herzog, mit bemerkenswertem Erfolg fortgesetzt. Wurde von D. ein Frosch, der mit menschlichen Tuberkelbacillen geimpft war, nach 60 oder mehr Tagen getötet, so fanden sich in den verschiedensten Organen Tuberkelbacillen, häufig in solchen Massen zusammenliegend, daß eine Vermehrung angenommen werden mußte. Wurden Organverreibungen solcher Frösche einer zweiten Serie dieser Tiere eingeimpft, so starben viele spontan und enthielten in zahlreichen Tuberkeln massenhaft säurefeste Bacillen. Eine Verimpfung dieses Materials auf eine dritte Serie ließ alle Impftiere spontan verenden. Die histologischen Veränderungen waren qualitativ stets die gleichen, die Bacillen wurden kürzer und plumper und den Fischtuberkelbacillen ähnlich. Es gelang die Bacillen nach vielen Mißerfolgen nunmehr in Reinkultur zu züchten. Diese Kultur unterschied sich wesentlich von Warmblütertuberkelbacillen und wuchs bei einem Temperaturoptimum zwischen 22 und 30^{0} in feuchten Belägen. Die Virulenz für Meerschweinchen war erloschen. Trotz vieler Versuche konnten die Bacillen an eine Temperatur über 30^{0} nicht gewöhnt werden, doch wurde das Wachstum der Kolonien allmählich mehr trocken und bröcklig und ähnelte mit der Zeit wieder mehr

dem Aussehen von Warmblütertuberkelbacillenkulturen; die Wachstumsenergie (rasches Wachstum in etwa 8 Tagen) blieb erhalten.

1903 wurde von FRIEDMANN[74] bei Schildkröten, von HANSEMANN[86] bei Python reticulatus spontane Kaltblütertuberkulose gefunden.

FRIEDMANN untersuchte eine Schildkröte aus dem Berliner Aquarium, die 3 Monate in Gefangenschaft gehalten und während dieser Zeit von einem tuberkulösen Wärter gefüttert worden war. Die rechte Lunge war erkrankt, hatte eine höckerige Oberfläche und war mit vielen, zum Teil verkästen Knötchen durchsetzt. Im kaudalen Drittel der Lunge fand sich ein kleiner hühnereigroßer prominenter Tumor, der eine etwa 10 ccm große Kaverne umschloß. Im Innern der Neubildung und ebenso im Schleim der Bronchien massenhaft säurefeste Bacillen. Die Keime sind alle von gleicher Größe und homogen durchgefärbt. In den erkrankten Partien wurden häufig granulierte mononukleäre Leukocyten gefunden, deren neutrophile Granulationen weitgehend säurefest waren. Diese Zellen enthielten zuweilen auch Tuberkelbacillen; daneben fanden sich große, vielkernige, bacillenreiche Rundzellen und auch Riesenzellen. Sogar innerhalb extravasierter roter Blutkörperchen will der Autor Bacillen gefunden haben. Die in das Granulationsgewebe in großer Zahl eingesprengten kreisrunden submiliaren Knötchen haben ein verkästes Zentrum, in dem sich mannigfach gefärbte, säurefeste Gebilde (Keulenformen, homogenisierte Bacillenhaufen), außerdem blaugefärbte Cladothrixfäden finden.

FRIEDMANN gewann die im Ausstrich gesehenen Stäbchen in Reinkultur; diese zeigte folgendes Verhalten: bei 22° wächst auf Glyzerinserum in 4 Tagen ein feiner bläulicher Schleier; nach 7 Tagen sind einzelne trockene Pünktchen zu unterscheiden und nach 3 Wochen ist die ganze Nährbodenoberfläche mit einem dichten Bacillenrasen überdeckt. Auf Glyzeringelatine wuchsen in 8 Tagen strahlige Bänder, die mit konfluierenden Knötchen besetzt waren. Gelatine wird nicht verflüssigt. Bei einer Temperatur von 37° ist das Wachstum der Schildkrötentuberkelbacillen merklich verlangsamt, sie bilden ein feinkörniges, graugelbes Häutchen, welches mit der Zeit bröcklig wird, Querrunzeln und Fältelung aufweist und in seinem Aussehen durchaus den echten Säugetiertuberkelbacillen ähnelt. Auch bei Eisschranktemperatur sah FRIEDMANN noch Wachstum von Schildkrötentuberkelbacillen, doch starben diese ab, sobald man sie in eine Temperatur von 43° brachte, während Kulturen, die bei 22° gezüchtet waren, sich bei 43° lange Zeit unverändert hielten, und solche, die bei 37° gewachsen waren, unzweifelhaft weiterwuchsen. In jungen Agarkulturen fanden sich auch Bacillen, die die Gegenfarbe annahmen. FRIEDMANN ist der Ansicht, daß seine Schildkrötentuberkelbacillen von den Fischtuberkelbacillen sich wohl unterscheiden lassen.

Sowohl mit direktem Material von den spontanen Erkrankungsherden als auch mit den Reinkulturen wurden zahlreiche Tierversuche angestellt. Alle untersuchten Kaltblüter erwiesen sich für die Impfung empfänglich. Bei Untersuchung von Gewebsschnitten aus den Impftieren fand sich, daß häufig Kerne oder Kernteile, zuweilen auch ganze Gewebsbezirke sich säurefest färbten, während die darin befindlichen Tuberkelbacillen die Gegenfarbe annahmen. Da, wie oben erwähnt, auch in Reinkulturen nicht-säurefeste Bacillen vorkommen, so erblickt FRIEDMANN in der Säurefestigkeit keine den verschiedenen Tuberkelbacillenarten stets und in allen Entwickelungsstadien zukommende Eigenschaft.

Von Warmblütern waren Vögel, Hunde, Ratten und weiße Mäuse gegen die Impfung immun, bei Kaninchen bildete sich ein lokaler verkäsender, bald ausheilender Krankheitsherd. Bei Meerschweinchen kommt es bei Einimpfung großer Mengen von Schildkrötentuberkelbacillen — vorausgesetzt, daß die Tiere die Impfung wenigstens 14 Tage überleben — zur Bildung echter Tuberkeln mit Riesenzellen, Epitheloid- und polynukleären Zellen. Diese Tuberkeln enthalten im

Innern im Zerfall begriffene Bacillen, sind nach außen bindegewebig abgekapselt und zeigen eine entschiedene Tendenz zur Ausheilung.

Hansemann[86] fand in der Bauchhöhle einer Riesenschlange mit dem Netz zusammenhängend in der Nähe des Pankreas einen traubenförmigen Körper, der aus einer großen Zahl bis erbsengroßer perlsuchtartiger Knoten bestand. Mikroskopisch handelte es sich um ein von Rundzellen reichlich durchsetztes Granulationsgewebe, in dem zwar einige nekrotisch-eitrige Herde, aber keine Verkäsung und keine Riesenzellen vorkamen. Nach Färbung mit Karbolfuchsin ließen sich massenhaft säurefeste Stäbchen nachweisen, die vielfach lepraartig in Zellen zusammenlagen. Kulturverfahren konnte nicht vorgenommen werden, aber offenbar handelte es sich hier um einen Fall von spontaner Kaltblütertuberkulose.

Die ganze Frage der Kaltblütertuberkulose im speziellen, soweit sie die Umwandlung von Warmblütertuberkelbacillen im Organismus des Kaltblüters betrifft, erschien eine vollständige Umwandlung zu erfahren, als im Juli 1904 eine Untersuchung von Weber & Taute erschien, deren Resultat im wesentlichen folgendes war: „Es gelang aus der Leber von Fröschen, die mit Tuberkelbacillen von Warmblütern geimpft waren (und zwar stets neben virulenten durch den Meerschweinchenversuch nachgewiesenen Tuberkelbacillen) säurefeste Stäbchen in Reinkultur zu gewinnen, die hinsichtlich ihres tinktoriellen und kulturellen Verhaltens und ihrer Pathogenität für Warmblüter und Kaltblüter übereinstimmen mit den bisher von vielen Seiten als abgeschwächte Tuberkelbacillen betrachteten Bakterien: dem Blindschleichentuberkulose-, Fischtuberkulose- und Froschtuberkulosebacillus. Genau dieselben Bakterien ließen sich jedoch auch in Kontrollversuchen aus der Leber von Fröschen züchten, die mit Tuberkelbacillen nicht geimpft waren. Ferner gelang es, diese Bacillen neben anderen säurefesten Bakterien aus Moos zu isolieren, welches sich in den Froschbehältern vorfand. Das Moos wimmelte geradezu von säurefesten Stäbchen, wie ein einfaches Ausstrichpräparat zeigte.“ Auch Gottstein[84] kam in seinen Untersuchungen über das Verhalten der Tuberkelbacillen im Kaltblüterorganismus zu den gleichen Resultaten.

Diese Ergebnisse erschienen mir von so großer Bedeutung, daß ich beschloß, Nachuntersuchungen anzustellen. Ich verschaffte mir deshalb aus Freiburg und Umgebung, sodann aus dem Harz, aus der Umgebung von Leipzig und endlich aus Oberitalien eine größere Anzahl verschiedenartiger Kaltblüter. Im ganzen wurden 250 Tiere, darunter 200 Frösche, auf das natürliche Vorkommen von säurefesten Bacillen untersucht. Bei drei Fröschen fand ich eine wohlcharakterisierte spontane Erkrankung, welche mit makroskopischen Veränderungen der Leber einherging und durch säurefeste Stäbchen bedingt war: spontane Froschtuberkulose, von der der erste Fall von Rupprecht[185] als Inauguraldissertation veröffentlicht wurde. Außerdem konstatierte ich, daß in einem Fall dieselben Bacillen in der Leber eines Frosches reichlich vorhanden waren, ohne daß makroskopische Veränderungen vorlagen. In allen übrigen Fällen konnte ich trotz sorgfältiger Untersuchung bei der Sektion nichts Krankhaftes und mikroskopisch keine säurefesten Bakterien finden; wir fanden auch keine Säurefesten hier in Freiburg in der Umgebung der Frösche, und ebensowenig in Proben von Wasser und Moos aus den Froschbehältern.

Spontantuberkulose bei Fröschen war bisher nicht beobachtet worden, obwohl die meisten Autoren, welche über Kaltblütertuberkulose

arbeiteten, besonderen Augenmerk auf deren etwaiges Vorkommen richteten. Da dieselbe makroskopisch deutlich hervortretende Veränderungen setzt, so muß sie demnach sehr selten sein.

Die Spontantuberkulose äußert sich vor allem in Veränderungen der Leber. Hier finden sich multiple bis erbsengroße Knoten, die gegen das umgebende Gewebe gut abgesetzt, im Innern mit einer gelbweißen rahmigen Masse gefüllt sind. Das Ausstrichpräparat zeigt neben wohlerhaltenen Zellen (besonders mehrkernigen Leukocyten) Kernfragmente und massenhaft gut säurefeste homogen gefärbte Bacillen, die sich in Form und Lagerung nicht von menschlichen Tuberkelbacillen unterscheiden. Im Schnittpräparat sind die größeren Erkrankungsherde der Leber mit einem Ring von Bindegewebszellen umgeben und im Innern erweicht, die jüngeren mit großkernigen epitheloidartigen Zellen, zuweilen auch mit mehrkernigen Zellen ausgefüllt. Eigentliche Riesenzellen konnte ich nicht auffinden. Ausnahmsweise fanden sich Bacillenherde, die nicht gegen das gesunde Parenchym abgeschlossen waren, sondern diffus infiltrierend sich mit breiten Bacillenzügen zwischen die erhaltenen Leberzellenbalken einschoben, ohne daß eine Reaktion vonseiten des infizierten Gewebes zu erkennen gewesen wäre*). In den übrigen Organen der erkrankten Frösche ließen sich bei den Spontanfällen im Ausstrich keine Froschtuberkelbacillen nachweisen. Es gelang bei Zimmertemperatur aus den tuberkulösen Herden der Frösche die gesehenen Säurefesten direkt auf Agar wie auf Serum in Reinkultur zu züchten. Das Wachstum ist schon nach 4 Tagen makroskopisch sichtbar und ähnelt auf Serum dem der Hühnertuberkelbacillen, während die Agarkulturen mit ihren mehr trockenen, zum Teil schuppigen Prominenzen an menschliche Tuberkelbacillen erinnern. Die Bacillen wachsen nur aërob, Traubenzuckerzusatz begünstigt das Wachstum. In Milch reichliche Vermehrung, dieselbe wird zuerst dünnflüssig, dann deutlich peptonisiert, endlich gelblich aufgehellt unter alkalischer Reaktion. Die Einzelkolonie auf Serum ist nagelkopfförmig, weißgrau glänzend, weich, leicht abhebbar und breitet sich, in einem Wassertröpfchen auf das Deckglas gebracht, sofort wie Oel auf der Oberfläche aus. In jungen Reinkulturen fand ich auch Stäbchen, die nicht säurefest waren, in älteren häufig Involutionsformen mit septierter körniger Färbung. Bei älteren Kulturen nimmt der Bakterienrasen und das Nährsubstrat zuweilen eine schmutzigbraune Frabe an. Bouillonkultur bleibt klar, doch wird ausnahmsweise eine nur wenige Tage anhaltende diffuse Trübung beobachtet. Die Bacillen wachsen in ihr gewöhnlich als wolkiger Bodensatz, bei vorsichtiger Einimpfung auch als trockenes zerklüftetes Oberflächenhäutchen. Gelatine wird nicht verflüssigt. Das Wachstumsoptimum der Froschtuberkelbacillen liegt bei ungefähr 25°. Auf flüssigen Nährmedien ist der Bacillus gegen Temperaturwechsel am wenigsten empfindlich. Wärme von 37° wirkt zunächst wachstumshemmend, bei längerer Einwirkung abtötend. Es gelang mir auf keine Weise, die Bacillen an ein Wachstum bei über 30° zu gewöhnen. Die Froschtuberkelbacillen sind unbeweglich und färben sich schon in der Kälte säurefest. Auch mit gewöhnlichen Anilinfarben gelingt die Darstellung, ebenso nach Gram. Die Froschtuberkelbacillen erwiesen sich für alle untersuchten Kaltblüter als

*) cf. Morey S. 754.

pathogen, durch Passageimpfung konnte die Virulenz spezifisch gesteigert werden. Im speziellen gelang es bei gesunden Fröschen durch Impfung mit Froschtuberkelbacillen genau dieselben Krankheitsbilder hervorzurufen, wie bei den Spontanerkrankungen. Besonders hervorzuheben ist, daß bei der Impftuberkulose dieser Tiere außer der Leber auch die Milz und ebenso die Nieren erkrankten. Die eingeimpften Bacillen vermehren sich sehr rasch, doch ist die Reaktion des Körpergewebes eine verhältnismäßig träge, so daß erst etwa in der achten Krankheitswoche an der Peripherie der Bacillenherde ringförmig angeordnete Bindegewebszellen auftreten. Die Lungen scheinen auch bei der Impftuberkulose nicht regelmäßig befallen zu werden. Die Gewöhnung der Froschtuberkelbacillen an höhere Temperaturen durch Verbringen von geimpften Kaltblütern in Brutschranktemperatur, wie es französische Autoren mit Erfolg bei Fischtuberkelbacillen durchführten, gelang uns nicht. Außerordentlich empfindlich auch gegen kleinste Impfdosen von Froschtuberkelbacillen waren Eidechsen (Lacerta agilis). Bei diesen Tieren erkrankte, wie bei Fröschen, vornehmlich die Leber, aber auch die Lungen in ausgedehntem Maße. Bei Schildkröten entwickelte sich ein Krankheitsbild, welches dem von Friedemann bei spontaner Schildkrötentuberkulose beobachteten sehr ähnlich war. Bei Ringelnattern, ebenso wie bei Blindschleichen, war ebenfalls der Hauptsitz der Impftuberkulose in Leber und Mesenterium. In der Leber dieser Tiere trat die zirkumskripte Tuberkelbildung besonders schön hervor. Auch Krebse, Schnecken, Salamander und Teichmolche waren mit Froschtuberkulose infizierbar, wenn auch der Teichmolch verhältnismäßig große Bacillendosen zur Infektion erforderte. Eine Infektion ließ sich auch sehr leicht durch Verunreinigen ihres Aquariumwassers mit Froschtuberkelbacillen erzielen; diese Infektion auf natürlichem Wege führte sehr häufig nach wenigen Wochen zum Tode. Auch bei Eidechsen gelang eine Infektion auf natürlichem Wege.

Bei den charakteristischen Veränderungen, die der Froschtuberkelbacillus bei den verschiedenen Kaltblüterarten hervorbrachte, lag es nahe, auch seine Wirksamkeit an Warmblütern zu versuchen. Bei Kaninchen entwickelten sich starke Veränderungen (Knotenbildungen) in der Leber und am Netz. Die Tuberkeln haben ein nekrotisches Zentrum, enthalten Epitheloid- und Rundzellen und besitzen nach außen eine bindegewebige Abkapselung. In den ersten Wochen nach der Impfung findet man innerhalb der Knoten noch gut färbbare Bacillen, die mit der Zeit verschwinden. Eine Vermehrung der eingeimpften Erreger findet offenbar nicht statt, doch verenden die Impfkaninchen sehr häufig, wahrscheinlich infolge von Toxinwirkung. Wiederholt wurden Lähmungs- und Reizerscheinungen beobachtet, ohne daß dieselben auf einzelne Erkrankungsherde zurückgeführt werden konnten. Bei intravenöser Impfung entwickelten sich Herde in der Chorioidea. Der Agglutinationstiter des Blutserums von Kaninchen, die wiederholt mit Froschtuberkelbacillen geimpft waren, wurde für diese, sowie für Menschentuberkelbacillen erhöht gefunden. Meerschweinchen und Mäuse ertrugen Einimpfung von mäßigen Dosen ohne Krankheitserscheinungen und gingen bei großen Impfungen an der Toxinwirkung zugrunde. Charakteristische Veränderungen bei der Sektion wurden hier nicht beobachtet. Von geimpften Ratten verendete eine nach 11 Tagen spontan; in der Leber fanden sich gegen

die Umgebung wohlabgegrenzte Bacillenherde, aus denen die Froschtuberkelbacillen in Reinkultur wieder gezüchtet werden konnten. Eine Weiterimpfung gelang nicht.

An 75 Kaltblütern, und zwar Fröschen, Eidechsen, Blindschleichen, Ringelnattern und Schildkröten versuchte ich die Anpassung von Warmblütertuberkelbacillen an den Kaltblüterorganismus festzustellen. Ich verwandte Kulturen von Hühnertuberkelbacillen und menschlichen Tuberkelbacillen. Die geimpften Tiere starben zum Teil spontan, zum Teil wurden sie nach Verlauf von Monaten getötet. Bei der Sektion ergaben sich fast in der Hälfte der Fälle makroskopische Veränderungen, und zwar Schwartenbildungen in der Bauchhöhle, Knötchen am Mesenterium und in den verschiedensten Organen, die den von Lubarsch, Mayer beschriebenen Tuberkeln bei Impfung von Kaltblütern mit Warmblütertuberkulose entsprechen. Besonderen Wert wurde auf Züchtungsverfahren gelegt und außerdem durch Meerschweinchenimpfung Virulenzprüfungen der eingeimpften Bacillen vorgenommen. Noch nach 215 Tagen erzeugten Organverreibungen von mit menschlichen Tuberkelbacillen geimpften Fröschen bei Meerschweinchen typische Tuberkulose. In 6 Fällen gelang es auch kulturell lange Zeit nach der Impfung die eingeimpften Warmblütertuberkelbacillen bei Fröschen und Eidechsen bei 37° wieder zu züchten. Daneben konnten aber bei denselben Tieren häufig Bacillen mit dem Charakter der Froschtuberkelbacillen bei Zimmertemperatur gezüchtet werden. Ob es sich bei diesen letzteren um umgewandelte Warmblütertuberkelbacillen handelte, kann ich mit Bestimmtheit auf Grund meiner Versuche nicht behaupten, halte es aber für wahrscheinlich, da einmal Untersuchungen von gesunden Kontrolltieren diese Bacillen vermissen ließen und weiterhin eine Stallinfektion nach Möglichkeit ausgeschlossen war. Nachuntersuchungen, die L. Cohn[42] im folgenden Jahre hier in Freiburg über die Umwandlung der menschlichen Tuberkelbacillen im Organismus des Frosches anstellte, und die unter strengster Einhaltung von Separierung der Impftiere (jeder Frosch wurde einzeln in einer Glasschale gehalten und auch bei der Fütterung und Wassererneuerung jede Uebertragung ausgeschlossen) ergaben in 84 Tagen jedenfalls keine Umwandlung von menschlichen Tuberkelbacillen im Organismus des Frosches, denn in keinem Falle wuchsen Säurefeste bei Zimmertemperatur. Dabei wurde Tuberkelbildung an den verschiedenen Organen wie in meinen ersten Versuchen konstatiert. Bei der kulturellen Untersuchung der gleich vorsichtig und in gleicher Zahl gehaltenen Kontrolltiere wurden niemals Froschtuberkelbacillen oder überhaupt Säurefeste in den inneren Organen gefunden. Diese Versuche beweisen also jedenfalls, daß normalerweise Säurefeste in den Organen von Fröschen in hiesiger Gegend nicht vorkommen, während sie die Frage der Umwandlung oder Anpassung offen lassen.

Versuche, welche bald darauf S. Moses[158] über die Wirkung von Tuberkelbacillen verschiedener Typen auf Würmer, Schnecken und Kaulquappen anstellte, zeigten, daß menschliche Tuberkelbacillen bei diesen Tieren weder bei der Aufnahme per os noch auch bei Einimpfung Krankheitserscheinungen hervorbrachten. Froschtuberkelbacillen aber waren eingeimpft für alle Versuchstiere pathogen, per os wirkten dieselben bei Regenwürmern nur dann, wenn vorher durch Fütterung mit feuchtem Fließpapier die normale Darmflora gestört

war. Im übrigen waren die Tiere um so weniger resistent gegen Froschtuberkelbacillen, eine je höhere Entwickelungsstufe sie im Tierreich einnahmen.

Die Arbeiten der nächsten Jahre befassen sich wieder hauptsächlich mit der Frage der Anpassung der Warmblütertuberkelbacillen an den Organismus kaltblütiger Tiere resp. mit Untersuchungen über Mutation derselben zu Kaltblütertuberkelbacillen.

Zunächst wären hier die Untersuchungen Bertarellis zu erwähnen. Dieser experimentierte mit Bacillen von menschlicher und Hühnertuberkulose an zwei großen Exemplaren von Varanus varius. Beiden Tieren wurde je eine Serumkultur der betreffenden Bacillen subkutan injiziert. Da auch die nach einem Monat wiederholte Einspritzung derselben Bacillenmenge keine Reaktion auslöste, so wurde jetzt je 0,2 ccm bacillenreiches Phthisikersputum subkutan eingeimpft. Nunmehr fanden sich nach einem Monat Knötchen an der Impfstelle, die sich allmählich vergrößerten; das umliegende Gewebe wurde hart infiltriert; da die Futteraufnahme eines Impftieres sistierte und der Kräftezustand zusehends zurückging, so wurde dasselbe getötet und obduziert: die subkutanen Knötchen waren im Innern nekrotisch; außerdem fanden sich die Mesenterialdrüsen verkäst, Tuberkelknötchen in der Leber, die histologisch aus Epitheloid-, mehrkernigen Zellen und Riesenzellen bestanden. Während die im Innern gefundenen Krankheitsherde mikroskopisch keine Bacillen enthielten, fanden sich dieselben reichlich in den subkutanen Veränderungen. Aus einem der veränderten Ganglien gelang die Kultur säurefester Bacillen, die jedoch bei der ersten Uebertragung zugrunde ging. Meerschweinchen, die mit dieser Kultur sowie mit Material direkt aus den Krankheitsherden geimpft waren, blieben frei von Tuberkulose, gewannen aber auch keine Tuberkuloseimmunität. Die Krankheitserscheinungen und ebenso das Sektionsergebnis bei dem zweiten Varanus waren prinzipiell die gleichen, nur graduell wesentlich viel geringer. Bertarelli folgert aus seinem Versuch, daß man mit Sputum von Phthisikern bei Varanus unter Umständen eine Tuberkulose erzeugen könne, die hauptsächlich in Veränderungen an der Impfstelle und außerdem in mäßigen tuberkulösen Veränderungen der inneren Organe bestehe; der Becillus der Menschentuberkulose werde dabei abgeschwächt, so daß er Meerschweinchen nicht mehr infiziere und erfahre morphologische Veränderungen, die wahrscheinlich durch einen involutiven Prozeß des Keimes bedingt seien.

Etwa um die gleiche Zeit stellte Allegri Tuberkulose-Impfversuche an Schildkröten an. Bei diesen Untersuchungen ist hervorzuheben, daß der Autor bei keiner der zahlreichen untersuchten Schildkröten spontane Tuberkulose vorfand. Es gelang ihm weiterhin nach seinen Angaben mit tuberkulösem Material vom Menschen bei Schildkröten eine allgemeine Tuberkulose zu setzen, die hauptsächlich in der Leber ihren Sitz hatte. (Kultur und Impfversuche fehlen.) Das Serum indischer Schildkröten (normaler und mit Tuberkulose geimpfter) enthält nach A. Immunstoffe gegen Tuberkulose, die man durch Meerschweinchenversuch nachweisen könne.

Auch Barlocco & Goggia und Aujesky, deren Untersuchungen 1906 erschienen, kamen zu ähnlichen positiven Ergebnissen wie die eben genannten Autoren und zu folgenden Schlußfolgerungen: Mit den Tuberkelbacillen der Säugetiere kann die Infektion und der Tod von

Kaltblütern unter allen gewöhnlichen Anzeichen der Tuberkulose herbeigeführt werden. Es ist wahrscheinlich, daß es sich dabei um einen wirklichen Prozeß aktiver Tuberkulose handelt, d. h. um einen solchen mit Bakterienvermehrung, was sich aus der progressiven Virulenzsteigerung der Bacillen gegen den Frosch bei den nachfolgenden Durchgängen schließen läßt. Aujesky konnte typische Fischtuberkelbacillen kulturell an das Wachstum bei 37° gewöhnen. Dieselben nahmen dabei ein den Warmblütertuberkelbacillen sehr ähnliches Aussehen an und wurden für kleinere Laboratoriumstiere pathogen.

Auch Sorgo & Suess[193] berichten von gelungenen Umwandlungen von Warmblütertuberkelbacillen, indem sie einmal durch Verimpfen derselben auf Kaltblüter typische Kaltblütertuberkelbacillen gewannen, anderseits aber auch rein kulturell Varietäten derselben erzielten, die sich dem Typus der Kaltblütertuberkelbacillen näherten. Zu ihren Tierversuchen benützten sie Schlangen und Blindschleichen. Diese Tiere wähnen sie gegen Spontaninfektion mit Kaltblütertuberkulose aus anatomischen Gründen für besonders geschützt, obwohl sie unter im ganzen 37 untersuchten Tieren einmal zweifellos spontane Kaltblütertuberkulose fanden, ein Prozentsatz, der wesentlich höher ist als z. B. der von spontaner Tuberkulose bei Fröschen. S. & S. wählten die subkutane Impfmethode, um eventuell einmal durch Vergleich der aus der Impfstelle und aus den inneren Organen gleichzeitig gezüchteten Kulturen von Säurefesten, dann aber um aus den Verbreitungswegen der tuberkulösen Veränderungen vom Infektionsherd aus unter Berücksichtigung des wahrscheinlichen Alters der verschiedenen Krankheitsherde mit größmöglicher Sicherheit ein Urteil über das ganze Krankheitsbild gehen zu können. Als Impfmaterial dienten menschliche Tuberkelbacillen, die verschieden lange Zeit (3—15 Monate) ohne Ueberimpfung bei Zimmertemperatur gehalten waren. Von 22 Impftieren konnten sie in 3 Fällen einen positiven Befund erheben. Aus dem Leberknötchen einer Blindschleiche, die 24 Tage nach der Impfung verendete, wurden Säurefeste gezüchtet, die zwar auf gewöhnlichem Agar wuchsen, sich im Meerschweinchenimpfversuch aber wie typische Tuberkelbacillen verhielten. In einem zweiten Fall wurden aus mediastinalen Tuberkelknötchen einer Schlange, die 59 Tage nach der Impfung einging, Säurefeste gezüchtet, die nur bei Zimmertemperatur wuchsen und keine Pathogenität für Meerschweinchen, Kaninchen und Schlangen besaßen. In einem dritten Falle endlich wurde aus Krankheitsherden der Lunge einer Schlange nach 57 Tagen ein Stäbchen mit den typischen Merkmalen der Kaltblütertuberkelbacillen isoliert.

Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß menschliche Tuberkelbacillen einmal bei Blindschleichen tuberkulöse Veränderungen setzen können, ohne selbst eine Transformation zu erleiden, daß sie ferner bei Schlangen tuberkulöse Veränderungen herbeiführen können und dabei eine teilweise oder vollkommene Umwandlung in Bacillen der Kaltblütertuberkulose eingehen. Den Versuchen von S. & S. wird von neueren Autoren der Vorwurf gemacht, daß die Lebensfähigkeit ihrer Impfkulturen nicht sicher nachgewiesen war. Kann man diesem Einwand eine gewisse Berechtigung auch nicht absprechen, so ist er doch nicht geeignet (cf. Züchtung von Warmblütertuberkelbacillen aus der Impfstelle bei Fall 1), die Bedeutung der Versuche überhaupt zu erschüttern, während das Vorkommen eines Falles von Spontantuberkulose bei 3 positiven Versuchsergebnissen unter im ganzen 37 Impftieren den Wert des Experimentes bedenklich herabsetzt.

Im Gegensatz zu Sorgo & Suess konnte Morya bei Impfung von Poikilothermen mit Rinder- und Menschentuberkulose bezüglich Anpassung und Umwandlung keinerlei Erfolge erzielen. Er konstatierte zwar bei den Versuchstieren Tuberkelbildung mit Epitheloid- und Riesenzellen an den serösen Häuten und in den inneren Organen, eine Tuberkelbildung, deren Intensität nach der Menge der eingeimpften Bacillen, der Temperatur, bei der die Tiere gehalten wurden

und daneben auch nach individuellen Verhältnissen der Versuchstiere schwankte, er gibt auch eine Vermehrung der eingebrachten Warmblütertuberkelbacillen in den Organen der Schildkröte zu, aber trotz zahlreicher Züchtungsversuche konnte er niemals Säurefeste vom Charakter der Kaltblütertuberkelbacillen — auch nicht bei gesunden Kontrolltieren — auffinden. Auch nach 12-monatlichem Verweilen im Körper der Schildkröte wurden die typischen Warmblütertuberkelbacillen kulturell wiedergewonnen. Langes Aufbewahren der Impfkulturen bei Zimmertemperatur war ohne Einfluß auf den Ausfall des Versuches.

Ebenfalls zu negativen Resultaten gelangte Tsukiyama, der unter Kossels Leitung die Frage des Verhaltens der Säugetiertuberkelbacillen im Kaltblüter nachprüfte. Er fand durch Sektion und Kulturverfahren bei 12 nicht geimpften Kontrolltieren weder spontane Tuberkulose noch Säurefeste. Die Ergebnisse von Sorgo & Suess konnten in keinem Fall bestätigt werden. T. stellte fest, daß alle seine bei Zimmertemperatur länger als 12 Monate ohne Ueberimpfung aufbewahrten Tuberkelbacillenkulturen im Kulturversuch sowie auch bei Ueberimpfung auf Warm- und Kaltblüter keine lebensfähigen Bacillen mehr enthielten. Auch mit jüngeren lebenskräftigen Tuberkelbacillenstämmen wurde weder durch einmalige Einimpfung noch durch Passageimpfung eine Anpassung an Kaltblüter erzielt. Die Tuberkelbacillen bewahren ihre typischen Eigenschaften solange, als sie überhaupt wachstumsfähig waren. Wichtig erscheint mir, daß T. bei allen Versuchstieren niemals Säurefeste weder vom Charakter der Kaltblütertuberkelbacillen noch auch saprophytischer Art nachweisen konnte, ein Befund, der wiederum beweist, daß die Erhebungen von Weber & Taute als Ausnahmen, die durch lokale Verhältnisse erklärt werden müssen, aufzufassen sind.

Eine gewisse Berücksichtigung in der Frage der Kaltblütertuberkulose verdienen auch die Versuche von v. Betegh. Er versuchte Seefische sowie Aale, die ja bekanntlich einen Teil ihres Lebens in Süßwasser, den anderen im Meere zubringen, mit Tuberkulose zu infizieren. Die Reinkulturen der betreffenden Bacillen wurden den Tieren teils auf natürlichem Weg per os, teils durch Injektion beigebracht. Dabei ergab sich, daß Warmblütertuberkelbacillen in beiden Fällen rasch zugrunde gehen und keine tuberkulösen Veränderungen setzen. Auch Fischtuberkelbacillen erwiesen sich bei Seefischen und Aalen als wenig pathogen und erzeugten nur „Tuberkulose benignen Charakters“. Ueber die Virulenz der verwandten Fischtuberkelbacillen sind keine Angaben gemacht, so daß die schwache Wirkung derselben nicht ohne weiteres der Wahl der Versuchstiere zugeschrieben werden darf. Möglich ist allerdings, daß Kaltblütertuberkelbacillen nur für Fische, die im Süßwasser leben, spezifisch pathogen sind. Eine Anpassung oder Mutation der Warmblütertuberkelbacillen wurde von B. in keinem Fall beobachtet.

In diesem Jahre endlich erschienen neuere Untersuchungen von Bertarelli & Bocchia, die wiederum bemerkenswerte positive Resultate bezüglich Anpassung von Warmblütertuberkelbacillen ergaben. Die Versuche wurden an Fröschen, Eidechsen und verschiedenen Süßwasserfischen angestellt; alle untersuchten Kontrolltiere erwiesen sich frei von jedweden säurefesten Keimen. Zur Impfung dienten: Menschen-, Rinder- und Hühnertuberkelbacillen. Bei einer Eidechse und

einem Frosch wurde durch Einimpfung von Menschentuberkelbacillen, bei Goldkarpfen durch Einspritzen von jedem der drei Tub.-Bac.-Typen histologische Veränderungen erzeugt, die zwar von den tuberkulösen Veränderungen bei Warmblütern sich wesentlich unterschieden, aber doch als typische Tuberkeln aufgefaßt werden mußten. Im allgemeinen war die Reaktion des Gewebes auf den Reiz der Tuberkelbacillen eine geringe. Die Autoren nehmen eine sichere Vermehrung der eingeimpften Warmblütertuberkelbacillen in den erwähnten Fällen an und betrachten als besonders beweisend das Vorhandensein von Bacillenansammlungen im Hodenparenchym.

Die Ergebnisse aller bisher erschienenen Arbeiten über Kaltblütertuberkulose lassen sich in folgendem zusammenfassen:

Bei Karpfen, Schlangen, Schildkröten und Fröschen ist das Vorkommen einer spontanen Tuberkulose bewiesen. Dieselbe wird durch säurefeste, den Warmblütertuberkelbacillen in vielen Beziehungen verwandte Bacillen bedingt, welche eine spezifische Virulenz für Kaltblüter besitzen. Sie sind toxisch für Warmblüter, bringen aber im Körper derselben keinen fortschreitenden Krankheitsprozeß zuwege. Die Kaltblütertuberkelbacillen haben ein Wachstumsoptimum zwischen 25—30°; unter Umständen gelingt eine Anpassung derselben an höhere Temperatur ohne wesentliche Aenderung ihrer biologischen Eigenschaften.

Die Bacillen der Menschen-, Rinder- und Hühnertuberkulose erzeugen in vielen Fällen bei Einimpfung in den Kaltblüterorganismus Veränderungen, die histologisch-pathologisch als Tuberkeln aufgefaßt werden müssen. Warmblütertuberkelbacillen können über ein Jahr lang im Kaltblüterorganismus ihre spezifische Pathogenität für Meerschweinchen, sowie ihre kulturellen Merkmale behalten. Eine Vermehrung der eingeimpften Bacillen wird von einigen Autoren als bewiesen angenommen und erscheint aus dem oben Gesagten wahrscheinlich, man müßte denn die Lebensdauer und die Erhaltung der Virulenz des Einzelindividuums auf über ein Jahr ansetzen.

Eine Anpassung verimpfter Warmblütertuberkelbacillen an den Organismus kaltblütiger Tiere, bzw. eine Mutation typischer Warmblütertuberkulbacillen in typische Kaltblüter hat bisher noch keine allgemeine Anerkennung gefunden; die Anzahl der veröffentlichten positiven Resultate ist noch zu gering. Nur bei einem großen Versuchsmaterial und nur bei regelmäßigem Gelingen des Experimentes erscheint eine Täuschung durch zufälliges Vorliegen einer spontanen Kaltblütertuberkulose ausgeschlossen.

Das saprophytische Vorkommen von säurefesten Bacillen im Kaltblüterorganismus, speziell in den Organen gesunder Frösche, welches zu einer Verwechselung mit Kaltblütertuberkelbacillen führen könnte, dürfte nach den übereinstimmenden Befunden fast aller Autoren eine Ausnahme zu sein.

Die Betrachtung der Kaltblütertuberkulose kann nicht geschlossen werden, ohne noch kurz der Versuche zu gedenken mit Hilfe von Kaltblütertuberkelbacillen eine Tuberkuloseimmunität bei warmblütigen Tieren zu erzeugen. Wenn diese Versuche, welche von Bataillon, Dubard & Terre, Dieudonné, Friedmann, Küster, Klimmer und neuerdings von Klebs unternommen wurden, auch durchaus nicht immer zu eindeutigen positiven Resultaten führten, so ist doch in vielen Fällen eine immunisierende Wirkung nicht zu

verkennen und die Aussicht auf praktisch brauchbare Erfolge vorhanden.

Literatur.

1. Abenhauser, Einige Bemerkungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Marburger Butter und Margarine. Inaug.-Dissert. Marburg **1900**.
2. Aujeszky, A., Beiträge zur Pathogenität der tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Stäbchen. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 36, 415.
3. Arloing, S., Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Compt. rend. de l'Acad. d. Sc., Paris **1898**.
4. Allegri, N., Della cura e della unità della tuberculosi umana ed animale. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 620.
5. Arloing, S., & Courmont, De l'agglutination du bacille de Koch. Application au sérodiagnostic de la tuberculose. Zeitschr. f. Tuberkulose etc., Bd. 1.
6. Auché & Hobbs, Actions des bacilles tuberculeux morts injectés dans la cavité péritonéale des grenouilles. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**, p. 929.
7. — — Etat de la virulence de la tuberculose humaine après la grenouille. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**, p. 13.
8. — — Evolution de la tuberculose aviaire chez la grenouille. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**, p. 816.
9. — — De la non-transformation en tuberculose pisciaire de la tuberculose humaine inoculée à la grenouille. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**, p. 817.
10. — — De la multiplication du bacille tuberculeux humain ou aviaire chez la grenouille à la température ordinaire. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**.
11. — — De la tuberculose chez la grenouille. Arch. de méd. expér., **1900**, p. 419.

11a. Auclair, La tuberculose humaine chez le pigeon. Arch. de méd. expér., **1897**, p. 277.

12. — Les poisons du bacille tuberculeux humain. La dégénérescence caséeuse. Rev. de la Tub., 1898, p. 97—128.
13. — Les modifications du bacille tuberculeux humain. Aptitude du bacille de Koch à se transformer en saprophyte. Ref. Bull. de l'Inst. Past., **1903**, p. 581.
14. Aronson, Zur Biologie des Tuberkelbacillus. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 22.
15. Babes & Levaditi, Sur la forme actinomysique du bacille de la tuberculose. Compt. rend. de la soc. de Biol.
16. Barannikow, Zur Kenntnis der säurefesten Mikroben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31.
17. Barlocco & Goggia, La tuberculosi dei vertebrati a sangue freddo ed i suoi rapporti coll'immunizzazione antitubercolare dei vertebrati a sangue freddo. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, 339.
18. Bataillon, Dubard & Terre, Un nouveau type de tuberculose. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**, p. 446.
19. Bataillon & Terre, La forme saprophytique du bacille de la tuberculose humaine et aviaire. Compt. rend. de l'Acad. d. Sc., **1897**, p. 1399.
20. — — Tuberculose et pseudotuberculose. Compt. rend. de l'Acad. d. Sc., **1898**, p. 538.
21. — — La tuberculose au point de vue morphologique. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**, p. 608.
22. Bataillon, Moeller, Terre, Ueber Identität des Bacillus des Karpfens (Bataillon, Dubard, Terre) und des Bacillus der Blindschleiche (Moeller). Zeitschr. f. Tuberkulose etc., **1903**, H. 6.
23. Baumgarten, P., Ueber pathologische und histologische Wirkung des Tuberkelbacillus. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 44 u. 45.
24. Beck, M., & Rabinowitsch, L., Beiträge zur Untersuchung über die Marktmilch. Deutsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., **1900**.
25. Behring, Ueber Menschen- und Rindertuberkulose. Berl. tierärztl. Wochenschrift, **1902**, Nr. 47.

26. BENEDIX, E., Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 14.
27. BERTARELLI, E., Einige Untersuchungen über die Tuberkulose der Reptilien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Bd. 38, H. 4.
28. BERTARELLI & BOCCHIA, Neue Untersuchungen über die Tuberkulose der Kaltblüter. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, 385.
29. BESANÇON, GRIFFON & PHILIBERT, Cause d'erreur dans le diagnostic du bacille tuberculeux recherché dans les caillots par l'examen microscopique. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1903** p. 203.
30. BETEGH, Beiträge zur Tuberkulose der Meerfische. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53, 377.
31. — Weitere Beiträge zur experimentellen Tuberkulose der Meerfische nebst Studien über die Transmutationsfrage der Warmblütertuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, 211.
32. BIEDERT, Prof., & BIEDERT, E., Milchgenuß und Tuberkulosesterblichkeit. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 47.
33. BORREL, A., Bacilles tuberculeux et paratuberculeux. Bull. de l'inst. Past., **1904**.
34. Tuberculose expérimentale du rein. Ann. de l'inst. Pasteur, **1894**.
35. BOUVEAULT, Etudes chimiques sur le bacille de la tuberculose aviaire. Thèse de Paris, **1892**.
36. BÜCHNER, H., Ueber pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
37. CADIOT, GILBERT, ROGER. Sur l'identité des tuberculoses humaines et aviaires. Ann. de la soc. de Biol., **1896**, p. 140.
38. — — La tuberculose des perroquets, ses rapports avec la tuberculose humaine. La Presse méd., **1896**.
39. — — 1) Inoculabilité de la tuberculose des mammifères au dindon. — 2) Sur un procédé permettant de transmettre la tuberculose des mammifères aux gallinacés. — 3) Sur l'inoculation de la tuberculose aviaire aux psittacés. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**.
40. CHANTEMESSE, La tuberculose zoologique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 1, **1887**.
41. CHAUVEAU, Identité de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose des bovidés, des gallinacés et autres animaux. Congrès de la Tub., **1891**.
42. COHN, Zur Frage der Umwandlung der menschlichen Tuberkelbacillen im Organismus des Frosches. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br., **1906**.
43. COMBEMALE, Les poissons peuvent-ils être des intermédiaires dans la transmission de la tuberculose? Ref. nach TERRE. Congrès de soc. savant., **1893**.
44. COPPEN, JONES, Ueber die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**.
45. CORNIL, M., Sur la forme actinomysique du bacille de la tuberculose. Bull. de l'acad. de méd., **1897**.
46. COURMONT & DESCOS, De l'agglutination des cultures homogènes des bacilles acido-résistants. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1902**.
47. — — Cultures liquides et mobilité des bacilles acido-résistants 1355. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1892**.
49. — — Lésions tuberculiformes causées par l'inoculation chez le chien du bacille acido-résistant du beurre de Binot. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1902**.
50. CZAPLEWSKI, Ueber einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol- und säurefesten Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe. Centralbl. f. Bakt., **1898**, p. 189.
51. DEMBINSKI, M., La phagocytose chez le pigeon à l'égard du bacille tuberculeux aviaire et du bacille humain. Ann. de l'inst. Past., T. 13, 426—434. **1893**.
52. DE MICHELE, Morgagni, **1894**, Nr. 2. Ref. nach LUBARSCH.
53. DE NOBELE & BEYER, Recherches sur la valeur de l'agglutination du bacille d'Arloing et Courmont au point de vue du diagnostic précoce de la tuberculose. Gand **1902**.
54. DE PASQUALE, Della varietà di tuberculosi negli animali à sangue freddo. Morgagni **1894**. Ref. nach FRIEDMANN.
55. DESPEIGNES, La tuberculose expérimentale chez les animaux vertébrés à sang froid. Etude sur la Tub., **1891**.
56. DIEUDONNÉ, Ueber Anpassung der Säugetiertuberkelbacillen an den Kaltblüterorganismus. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges., Würzburg **1902**.

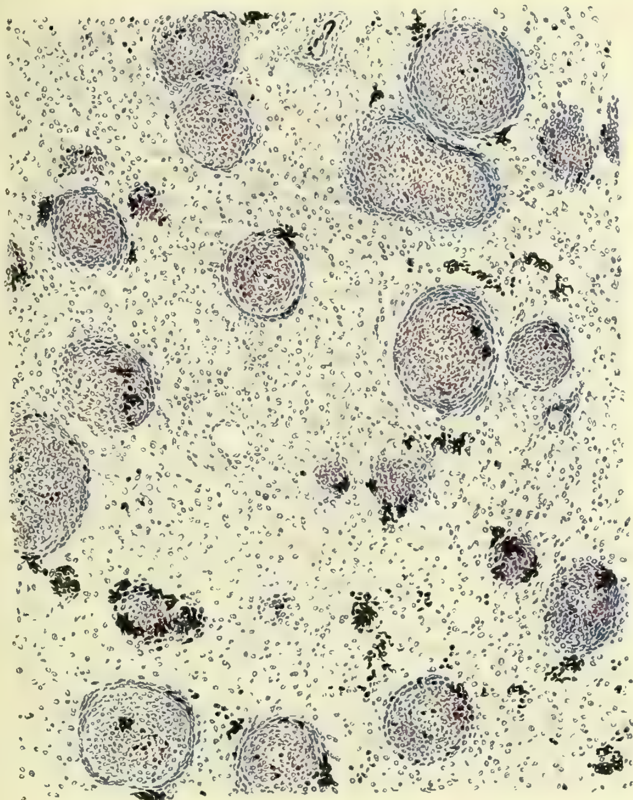
57. Dieudonné, Weitere Mitteilungen über die Anpassung der Säugetiertuberkelbacillen an Kaltblüter. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges., Würzburg **1903**.
58. — Immunisierung gegen Säugetiertuberkulose mittels Froschtuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 17.
59. Dinwiddie, Die relative Virulenz der vom Menschen und vom Rinde stammenden Tuberkelmassen gegen Haustiere. Deutsche tierärztl. Wochenschrift, **1900**, Nr. 19.
60. Dubard, Transformations de la tuberculose humaine par le passage sur les animaux à sang froid. Bull. acad. de méd., **1897**, p. 580, 792.
61. — Des modifications de la tuberculose et son adaption à la série animale. IV. Congrès pour l'Etude de la Tub., **1898**, p. 711.
62. — La tuberculose des animaux à sang froid et ses rapports avec la tuberculose des animaux à température constante. A Congrès de la Tub., Paris **1898**; Rev. de la Tub., 1898 (1899).
63. — Sur quelques propriétés nouvelles du bacille de Koch obtenues sans l'intervention des passages sur l'animal à sang froid. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**.
64. — La tuberculose des animaux à sang froid. Rev. de la Tub., **1898**, p. 13.
65. Dubard, M., Sur l'agglutination des bacilles de Koch. Congrès de la Tub., **1898**.
66. Ehrlich, Beiträge zur Theorie der Bacillenfärbung. Charité-Ann., **1886**.
67. Faure, Uebereinstimmung der Tuberkulose des Menschen, der Rinder und Vögel. Progrès vét.
68. Ferran, Nouvelles découvertes sur le bacille de la tuberculose: La transformation en saprophyte vulgaire et son rapprochement du genre coli-bacille. Ref. Centralbl., Bd. 22, 1897.
69. Fischer, M., Ueber Serumreaktion bei Tuberkulösen. Zeitschr. f. Tuberkulose etc., Bd. 2.
70. Fischel, Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. Aus dem Hyg. Inst. d. Univ. Prag, 1893. Leipzig **1893**.
71. Fischel & Hüppe, Verhandl. d. Ges. Deutscher Naturf. u. Aerzte, 65. Versamml., Leipzig **1893**.
72. Fränkel, A., Einige Bemerkungen über das Vorkommen von Smegmabacillen im Sputum. Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 40.
73. Freymuth, Ueber das Verhalten des Grasbacillus II (Moeller) im Kaltblüterorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 530.
74. Friedmann, F. F., Der Schildkrötentuberkelbacillus, seine Züchtung, Biologie und Pathogenität. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 26; Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 34, 647.
75. — — Spontane Lungentuberkulose bei Schildkröten und die Stellung des Tuberkelbacillus im System. Zeitschr. f. Tuberkulose etc., **1903**, H. 5.
76. — Spontane Lungentuberkulose mit großen Kavernen bei einer Wasserschildkröte. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 2.
77. Ueber Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose und über Tuberkulose-Serumversuche. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 46.
78. Friedrich, Ph., Ueber strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Tierkörper. Ebenda, **1897**, S. 653.
79. Friedmann, Immunisierung gegen Tuberkulose. Ebenda, **1903**, Nr. 50; Therap. Monatsh., **1903**, Nr. 3.
80. Friedmann, F. F., Zur Tuberkuloseimmunisierung mit Schildkrötentuberkelbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 4 u. 5.
81. Grancher & Ledoux-Lebard, La tuberculose zoogléique. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1. Sept. 1890.
82. — — Recherches sur la tuberculose zoogléique. Ebenda, 1. Mars **1889**.
83. Ginsberg, Ueber tuberkuloseähnliche Erkrankungen mit säurefesten Bacillen. Centralbl. f. prakt. Augenheilk., **1897**, S. 131.
84. Gottstein, Das Verhalten der Tuberkelbacillen im Kaltblüterorganismus. Hyg. Rundschau, **1905**, S. 281.
85. Hager, Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschrift, **1902**.
86. Hansemann, Ueber säurefeste Bacillen bei Python. Centralbl. f. Bakt. I, Bd. 34, 212, **1903**.
87. Hauser, G., Note sur la coloration du bacille de la tuberculose. Compt. rend. de la soc. de Biol., 10. sér., T. 5, **1898**.
88. Helbing, Erklärungsversuch für die spezifische Färbbarkeit der Tuberkelbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, S. 133.

89. Herr, Ein Beitrag zur Verbreitung der säurefesten Bacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, **1901.**
89a. — Ein Beitrag zum Verhalten der Tuberkelbacillen bei Ueberimpfung auf Blindschleichen. Ebenda.
90. Herzog, H., Die Abschwächung der Säugetiertuberkelbacillen im Kaltblüterorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 535 u. 675.
91. — Zur Tuberkulose im Kaltblüterorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 78, **1902.**
92. Heymann, B., Statistische und ethnographische Beiträge zur Frage über die Beziehungen zwischen Säuglingsernährung und Lungenschwindsucht. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, **1904.**
93. Hölscher, Experimentelle Untersuchungen mit säurefesten, tuberkelbacillenähnlichen Spaltpilzen. Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat., Baumgarten, Bd. 3 u. 4.
94. — Ueber experimentelle Untersuchungen mit säurefesten Bacillen. Wiener klin. Rundschau, **1901**, Nr. 51, S. 966.
95. — Kurze Mitteilungen über experimentelle Untersuchungen mit säurefesten, tuberkelbacillenähnlichen Spaltpilzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 425.
96. Ueber die Differenz der histologischen Wirkung von Tuberkelbacillen und anderen, diesen ähnlichen, säurefesten Bacillen. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 38.
97. Hormann & Morgenroth, Ueber Fütterung von Fischen mit tuberkelbacillenhaltiger Nahrung. Hyg. Rundschau, **1899**, S. 857.
98. Hüppe, F., Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 34.
S. 876. — 66. Jahresversammlung der British Medical Association, Sektion für Pathologie.
99. Johne, Kochs neueste Mitteilungen über Tuberkulose. Zeitschr. f. Tiermed., **1901.**
100. — Kochs neueste Mitteilungen über Tuberkulose. Ebenda, Bd. 5, 449.
101. Karlinski, Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29.
102. Kayserling, A., Die Pseudotuberkelbacillen. Zeitschr. f. Tuberkulose etc., Bd. 3, H. 1.
103. Kitasato, Gewinnung von Reinkulturen der Tuberkelbacillen und anderer pathogener Bakterien aus Sputum. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, **1892.**
104. Klebs, Ueber antagonistische Therapie der Tuberkulose und reversible Phylogenese. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, S. 33 u. 34.
105. Klein, E., Zur Geschichte des Pleomorphismus des Tuberkuloseerregers. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 905, **1892.**
106. — Ein Beitrag zur Kenntnis der Verbreitung des Bacillus pseudotuberculosis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 260—261, **1899.**
107. Klemperer, F., Ueber die Beziehungen der säurefesten Saprophyten (Pseudotuberkelbacillen) zu den Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, H. 3 u. 4.
108. Klimmer, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 33.
109. Koch, Die Aetiologie der Tuberkulose. Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, **1884**, Nr. 2.
110. Konstantinowitsch, Ueber Beziehungen der Larven der Bienenmotte zu den Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 224.
111. Kossel, Weber & Heuss, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. Tuberk.-Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, **1904**, H. 1.
112. Korn, Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25 u. 26.
113. Kral & Dubard, Sur le Bacillus tuberculosis. Rev. de la Tub., **1898.**
114. Koch, R., Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 48.
115. — Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Ebenda, 3. November **1890.**
116. Krompecher, Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculenx. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 14, 723—749, **1900.**
117. Küster, E., Ueber Kaltblütertuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1905**. Nr. 2.
118. — Die Kaltblütertuberkulose. Habilitationsschrift. Freiburg i. B., **1905.**

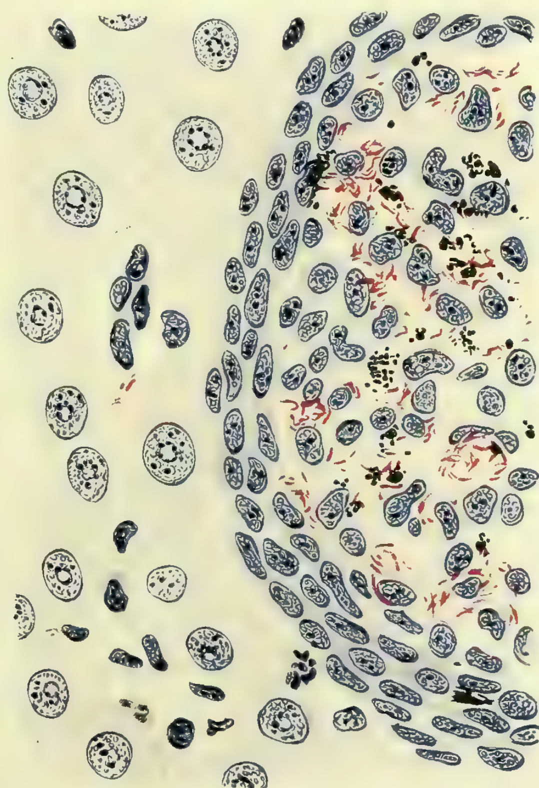
119. Laabs, Ueber tuberkelbacillenähnliche Stäbchen in verschiedenen Körpersekreten und ihr Verhalten gegen einige der gebräuchlichsten Methoden der Tuberkelbacillenfärbung. Inaug.-Dissert., Freiburg **1894**.
120. Ledoux-Lebard, Le bacille pisciaire et la tuberculose de la grenouille due à ce bacille. Ann. de l'Inst. Pasteur **1900**.
121. — — Sur le développement et la structure des colonies du bacille tuberculeux. Arch. de méd. expér., 1898, Mai.
122. — — Infection pseudo-tuberculeuse par les voies digestives. Etudes **1891**, S. 13.
123. — — Sur le bacille de la tuberculose des poissons. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**.
124. Levy, E., Ueber die Möglichkeit, Meerschweinchen gegen Tuberkulose zu immunisieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 701 ff., **1903**.
125. Libbert & Ruppel, Ueber Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose (Perlsucht) und über Tuberkulose-Serumversuche. Deutsche med. Wochenschrift, **1905**, Nr. 4 u. 5.
126. Lichtenstein, E., Pseudotuberkelbacillen im menschlichen Sputum. Zeitschrift f. Tuberkulose etc., **1902**, H. 3.
127. Loewenstein, E., & Rappaport, E., Ueber den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Ebenda, **1904**, H. 6.
128. Lortet & Despeignes, De la tuberculose expérimentale chez les lombrics. Etudes expér. et clin. sur la Tub., **1892**, p. 535.
129. — — Les vers de terre et les bacilles de la tuberculose. Compt. rend. de l'Acad. d. Sc., **1892**.
130. Lubarsch, Zur Kenntnis der Strahlenpilze. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, H. 187.
131. — Ueber das Verhalten der Tuberkelpilze im Froschkörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, Nr. 14/15.
132. Lubarsch & Mayer, Untersuchungen über die Wirkung der Mikroorganismen der Tuberkelpilzgruppe auf den Organismus des Frosches. Arb. a. d. pathol.-anat. Abt. d. Kgl. Hyg. Inst. Posen, **1901**, Bergmann, Wiesbaden.
133. Lubarsch, Ueber den Infektionsmodus bei der Tuberkulose. Fortschr. d. Med., **1904**, S. 679.
134. Maffucci, A., Die Hühnertuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., Bd. 11, 445—486.
135. Malassez, L., & Vignal, W., Tuberculose zoogléique. Arch. de phys. norm. et path., **1883**.
136. Malewansky, Untersuchungen über tuberkelbacillenähnliche säurefeste Mikrophyten. Zeitschr.
137. Marpmann, Zur Morphologie und Biologie des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, **1892**.
138. Marx, Zur Morphologie des Rotzbacillus. Ebenda, Bd. 25.
139. Mayer, Zur histologischen Differentialdiagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. Virch. Arch., Bd. 160, **1900**.
140. — Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 11/12.
141. Menzi, H., Beitrag zur Züchtung und zur Biologie des Tuberkelbacillus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, **1902**.
142. Mesnil, Sur le mode de résistance des vertébrés inférieures aux invasions microbiennes artificielles. Ann. de l'inst. Past., **1895**.
143. Metalnikoff, Tuberkulose bei Raupen der Galeria mellonella. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 54.
144. Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkel-Riesenzellen. Virch. Arch., Bd. 113, **1888**.
145. — L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, Masson, **1901**.
146. Mironescu, Th., Ueber das Vorkommen von tuberkelähnlichen Bakterien in menschlichen Faeces. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, **1901**.
147. Moeller, A., Zur Verbreitungsweise der Tuberkelpilze. Ebenda, Bd. 32, **1896**.
148. — Ueber dem Tuberkelbacillus verwandte Mikroorganismen. Therap. Monatsh., 1898, p. 607.
149. — Die Beziehungen des Tuberkelbacillus zu anderen säurefesten Bakterien und zu den Strahlenpilzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1900**.
150. — Ein neuer säure- und alkoholfester Bacillus aus der Tuberkulosegruppe. Ebenda, Bd. 25.

151. MOELLER, A., Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 50.
152. — Ueber säurefeste Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 26.
153. — Vergleichende experimentelle Studien über Virulenz verschiedener Tuberkelbacillenstämme menschlicher Herkunft. Zeitschr. f. Tuberkulose. Ebd., **1903**, H. 1.
154. — Ueber aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Ebenda, **1904**, H. 3.
155. — Internat. Kongreß f. Hyg. u. Demograph., **1907**.
156. MORIYA, Impftuberkulose bei Kaltblütern. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 45, S. 294.
157. — Ueber die Umwandlungshypothese und Lebensdauer der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 51, 480.
158. MOREY, Tuberculose expérimentale de quelques poissons et de la grenouille. Thèse, Lyon **1900**.
158a. MOSES, Ueber die Wirkung von Tuberkelbacillen verschiedener Typen auf Würmer, Schnecken, Kaulquappen. Inaug.-Diss. Freiburg i. B., **1907**.
159. NEUFELD, Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 37.
160. NICOLAS, J., Sur les caractères macroscopiques des cultures de tuberculose humaine et aviaire. Leur valeur différentielle. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**, p. 617.
161. NICOLAS & LESIEUR, Effets de l'ingestion de crachats tuberculeux humains chez les poissons. Compt. rend., **1899**, p. 774.
162. NOCARD, Sur les rélations qui existent entre la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire. Ann. de l'inst. Pasteur, 1898.
163. NOCARD & ROUX, Sur la culture du bacille de la tuberculose. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 1, 19—29, 1887.
164. OLSCHANETZKY, Ueber ein neues alkohol- und säurefestes Stäbchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 16—21, **1902**.
165. OLT, Säurefeste Bakterien. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1897**, Nr. 52.
166. OSTERTAG, Kochs Mitteilungen über die Beziehungen der Menschen zur Rindertuberkulose. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchh., **1901**, Nr. 12.
167. PANCINI, Einige neue Fälle von Geflügeltuberkulose bei Menschen und Säugetieren. Deutsche med. Wochenschr., 1894, S. 694.
168. PETRI, Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, 1898.
169. PETRUSCHKY, Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 51 u. 52.
170. — Ueber Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Deutsche med. Wochenschrift, **1897**, Nr. 39.
171. PIATKOWSKI, S., Ueber eine neue Eigenschaft der Tuberkelbacillen und anderer säurefester Bacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 878.
172. PILLET, Etude d'histologie pathologique sur la tuberculose expérimentale et spontanée du foie. Thèse, Paris **1891**.
173. RABINOWITSCH, L., Befund von säurefesten tuberkelbacillenähnlichen Bakterien bei Lungengangrän. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, S. 257.
174. — Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, **1897**.
175. — Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 46.
176. — Welche Beziehungen bestehen zwischen den Erregern der Säugetiertuberkulose, speziell der Menschen-, Rinder- und Affentuberkulose und denen der Geflügel- und Kaltblütertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 37, S. 705.
177. RAMOND & RAVAUT, Les bacilles pseudo-tuberculeux. Progrès méd., **1900**, p. 429.
178. — — Sur une nouvelle tuberculine. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**, p. 587.
179. — — Virulence du bacille tuberculeux aviaire vis-à-vis des animaux à sang froid. Ebenda, p. 589.
180. REVILLET, Empfänglichkeit der Rinder für die Tuberkulose der Haustiere. Lyon méd., **1901**, Nr. 12.
181. ROEMER, P., Ueber Tuberkelbacillenstämme verschiedener Herkunft. Marburg **1903**.
182. — Ein Beitrag zur Frage der Wachstumsgeschwindigkeit des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakt., **1900**, S. 703—709.

183. Romberg, E., Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift, 1901, Nr. 19.
184. Rumpf & Guinard, Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 8.
185. Rupprecht, Ueber säurefeste Bacillen nebst Beschreibung eines Falles von spontaner Froschtuberkulose. Inaug.-Dissert. Freiburg, 1904.
186. Schneiderlin, Ueber die Biologie des Tuberkuloseerregers. Inaug.-Dissert. Freiburg, 1897.
187. Schulze, Ueber Strahlenpilzformen des Tuberkuloseerregers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 31.
188. Schütz, Untersuchungen der säurefesten Pilze zur Förderung der Molkereiwirtschaft. Landw. Jahrb., 1901, S. 223.
189. — Untersuchung der säurefesten Pilze. Inaug.-Dissert. Heidelberg, 1900.
190. Silbey, Ueber Tuberkulose bei Wirbeltieren. Virch. Arch., Bd. 116, 1889; Centralbl. f. Bakt., 1889.
190a. — Inoculated tuberculosis in snakes. Transactions of the Path. Soc. of London, 1892; Ref. nach Terre, p. 19.
191. Sion, Der Einfluß des Organismus kaltblütiger Tiere auf den Bacillus der menschlichen Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 710.
192. Smith, Vergleichende Studien über den Bacillus der Rinder- und Menschentuberkulose. Journ. of experim. med., 1898, Nr. 4—5.
193. Sorgo & Suess, Ueber Versuche mit Tuberkelbacillenstämmen menschlicher Herkunft an Schlangen und Blindschleichen und über Mutationen menschlicher Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, 422, 529.
194. Spengler, C., Tuberkelbacillenzüchtung aus Bakteriengemischen und Formaldehyddesinfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 90, 1903
195. Sterispulo, Ueber die Beziehungen der Tuberkelbacillen der Warm- und Kaltblüter zueinander, sowie über die gegenseitigen Beziehungen dieser und einiger anderer säurefester Bacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 33, 1903.
196. Straus, La tuberculose et son bacille. Rueff éd., Paris 1895.
197. Straus & Gamaleia, La tuberculose humaine, sa distinction de la tuberculose des oiseaux. Ach. de méd. exper., Juillet 1891.
198. v. Széhely, Die Frage der Identität der menschlichen und Rindertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Ref.
199. Terre, Essais sur la tuberculose des vertébrés à sang froid. Dijon 1902. Thèse de Lyon 1902—1903.
200. Tobler, M., Beiträge zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen. etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1900.
201. Tsukiyama, Zur Frage des Verhaltens der Säugetiertuberkelbacillen im Kaltblüter. Inaug.-Diss. Gießen, 1908.
202. Vagedes, Experimentelle Prüfung der Virulenz von Tuberkelbacillen. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 28.
203. Verga & Biffi, Ref. nach Morey, s. d.
204. Virelow, Ueber Menschen- und Rindertuberkulose. Berl. klin. Wochenschrift, Nr. 31.
205. Weber & Taute, Ueber Kaltblütertuberkulose. Tuberk.-Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1905, H. 3.
206. Weber, Ueber die tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen und die Bacillen des Smegmas. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 29, H. 2, 1902.
207. Weigert, Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen. Deutsche med. Wochenschr., 1885, S. 599.
208. Zahn, Beitrag zur Lehre von der diagnostischen Bedeutung der Tuberkelbacillen. Inaug.-Dissert., Tübingen 1884.
209. Ziegler, Tuberkulose. Eulenburgs enzyklop. Jahrb., Bd. 28, 1904.
210. Ziehl, Zur Färbung der Tuberkelbacillen. Deutsche med. Wochenschr., 1882, S. 451.
211. Zupnik, Ueber die Entdeckungen Ferrans bezüglich des Bacillus der Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr., 1898, S. 725.
212. — Ueber die Tuberkulinreaktion. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 76, 1903.



Vergr. 60-fach.

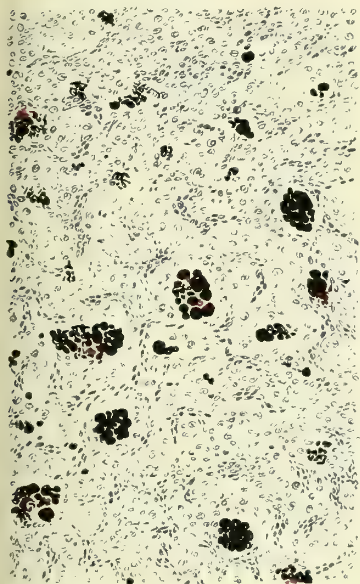


Vergr. 500-fach.

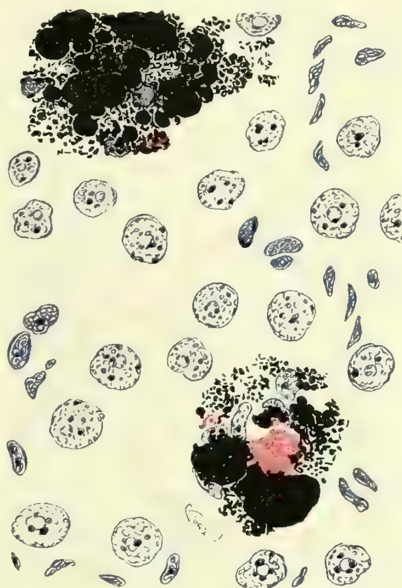
Schnitte durch die Leber einer Ringelnatter 122 Tage nach der Impfung mit Froschtuberkelbacillen.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.** Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.

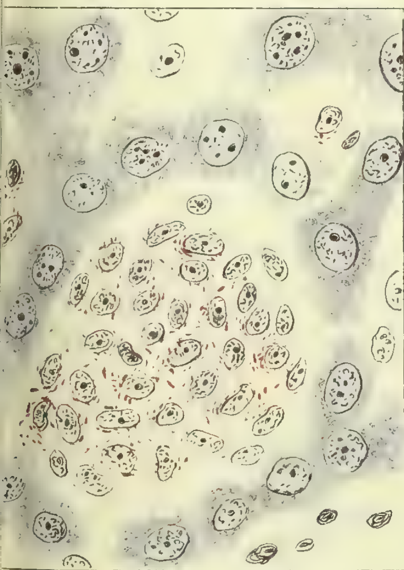
Vergr. 60-fach.

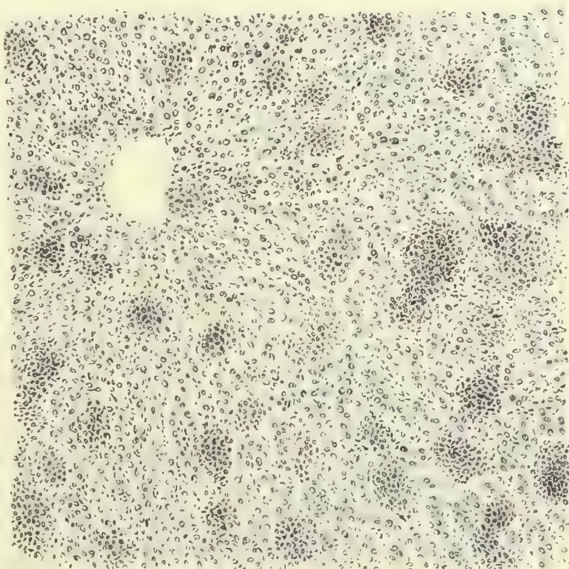


Vergr. 500-fach.



Schnitte durch die Leber eines Frosches 145 Tage nach der Impfung mit menschlichen Tuberkelbacillen.





Schnitte durch die Leber einer Ratte 11 Tage nach der Impfung mit Froschtuberkelbacillen.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.** Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.

XII.

Pseudotuberkulose.

Von

Dr. **K. Poppe**
in Berlin.

Mit dem Namen Pseudotuberkulose*) sind von EBERTH bekanntlich Krankheitszustände belegt worden, die im pathologisch-anatomischen Bilde denen ähnlich sind, die durch den Tuberkelbacillus hervorgerufen werden. Einer Anregung von ROGER folgend, hat dann PLANCARD vorgeschlagen, diese Bezeichnung nur auf die durch Bacillen hervorgerufenen tuberkuloseähnlichen Veränderungen auszudehnen und die durch formative Reize (Embolien, tierische Parasiten, Fremdkörper) erzeugten Granulationsgeschwülste nicht hierunter zu rechnen. Eine gewisse Unsicherheit ist in den Begriff Pseudotuberkulose dadurch gekommen, daß die kurz nach der Entdeckung des Tuberkelbacillus erschienenen ersten Arbeiten häufig noch Züchtungsversuche vermissen lassen, so daß nur auf Grund der histologischen Gewebeveränderungen der Wahrscheinlichkeitsbeweis für Pseudotuberkulose erbracht werden konnte. Die Einheitlichkeit des ätiologischen Begriffes der Pseudotuberkulose hatte auch besonders darunter zu leiden, daß eine ganze Reihe von mehr oder weniger voneinander abweichenden Bakterien unter dem Namen Pseudotuberkulosebacillen beschrieben worden sind, ohne daß es gelungen ist, ihre Beziehungen zueinander sicherzustellen.

In diese Verwirrung haben erst die Arbeiten von EBERTH und besonders die eingehenden Studien von A. PFEIFFER und PREISZ Klärung gebracht. Da auch KUTSCHER eine von diesen beiden Pseudotuberkulosen verschiedene beschrieben und WREDE sowie ALBRECHT das Vorkommen der Pseudotuberkulose beim Menschen einwandfrei nachgewiesen haben, so sind 4 verschiedene Gruppen*) zu unterscheiden,

---

*) Mit Rücksicht auf eine einheitliche Terminologie ist der Name Pseudotuberkulosebacillen nur auf nicht säurefeste Bacillen anzuwenden. Die dem Tuberkelbacillus morphologisch und besonders färberisch gleichenden säure- und alkoholfesten Gras-, Mist- und Butterbacillen (Paratuberkelbacillen nach AUJESKY) ebenso wie die säurefesten Erreger der zuerst von JOHNE und FROTHINGHAM beschriebenen und in neuester Zeit von BANG eingehend studierten Enteritis chronica bovis pseudo- oder paratuberculosa sind also nicht als Pseudotuberkulosebacillen zu bezeichnen. Um Verwechselungen zu vermeiden, sind diesen säurefesten Pseudotuberkelbacillen die nicht säurefesten Pseudotuber**kulose**bacillen gegenüberzustellen (WREDE).

die im allgemeinen den Tierarten entsprechen, von denen das Ausgangsmaterial gewonnen wurde

I. Pseudotuberkulose der Nagetiere,
II. Pseudotuberkulose des Menschen,
III. Pseudotuberkulose der Maus,
IV. Pseudotuberkulose des Schafes.

I. Pseudotuberkulose der Nagetiere.

Bacillus pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer.

(Streptobacillus pseudotuberculosis rodentium Dor).

Der Bacillus pseudotuberculosis rodentium ist als Erreger von spontanen Erkrankungen und Epidemien unter Kaninchen und Meerschweinchen häufig beobachtet worden. Hinsichtlich seines Vorkommens in den verschiedensten von Mensch und Tier stammenden Krankheitsprodukten ist der Nachweis jedoch insofern nicht immer einwandfrei erbracht worden, als durch den Tierversuch nicht auszuschließen ist, ob die Versuchstiere, denen das Ausgangsmaterial eingeimpft wurde, nicht spontan mit Pseudotuberkulose infiziert waren.

Bereits im Jahre 1883 haben Malassez & Vignal unter dem Namen „Tuberculose zoogléique“ einen durch Mikrokokken erzeugten Krankheitsprozeß beschrieben, der nach Verimpfung eines käsigen Knotens aus der Subkutis eines an tuberkulöser Meningitis verstorbenen Kindes an Meerschweinchen tuberkuloseähnliche Knötchen erzeugt hatte. Trotz der unvollkommenen Schilderung glaubt Eberth, daß es sich um Pseudotuberkulose gehandelt hat, weil diese beiden Autoren wahrscheinlich einer Täuschung unterlegen sind, indem sie die ungleich gefärbten Bacillenmassen für Kokkenhaufen angesehen haben. Eberth hat dann im Jahre 1885 nachgewiesen, daß der Erreger der Tuberculose zoogléique mit dem der bacillären Pseudotuberkulose des Kaninchens und Meerschweinchens identisch ist. Nocard (1885) hat eine Epidemie unter Hühnern beschrieben. Chantemesse (1887) konnte durch Verimpfung eines Filters, durch das Luft aus einem Phthisikerkrankensaal gesaugt worden war, bei Kaninchen und Meerschweinchen Pseudotuberkulose erzeugen. Dor (1888) sowie Charrin & Roger (1888) beobachteten Fälle von spontaner Pseudotuberkulose beim Kaninchen und Meerschweinchen. A. Pfeiffer (1889) isolierte den B. pseudotuberculosis rodentium aus Meerschweinchen, die mit Material von einem rotzverdächtigen Pferde geimpft worden waren; Verimpfung von Reinkulturen an Nagetiere rief wiederum Pseudotuberkulose hervor. Weitere Mitteilungen von spontanem oder epidemischem Auftreten von Pseudotuberkulose unter Kaninchen und Meerschweinchen stammen von Zagari (1889), Nocard (1889), Grancher & Ledoux-Lebard (1889/90), Parietti (1890), Tartakowsky (1896), Delbanco (1896), Bonome (1897), Ledoux-Lebard (1897), Lucet (1898), Cipollina (1900), Oppermann (1905), De Blasi (1908). — In einigen weiteren Fällen, in denen der Nachweis des Nagertuberkulosebacillus durch Impfung erbracht wurde, ist nicht zu entscheiden, ob Pseudotuberkulosebacillen im Ursprungsmaterial zugegen gewesen sind, oder ob nicht die Impftiere an spontaner Pseudotuberkulose erkrankt waren. P. Courmont (1897) sowie Bettencourt (1898) verimpften menschliches hypertrophisches Pharynxgewebe bzw. Gelenkflüssigkeit an Meerschweinchen, die an Pseudotuberkulose der Bauchhöhlenorgane eingingen. J. Courmont & Nicolas (1898) sahen nach Fütterung von tuberkulösen Produkten vom Rind beim Meerschweinchen Pseudotuberkulose auftreten. Galavielle (1898) erzeugte durch Verimpfung von Gehirn einer wutverdächtigen Katze Pseudotuberkulose des Meerschweinchens.

---

*) Glässer kommt auf Grund eingehender Untersuchungen zu dem Schluß, daß es nur einen B. pseudotuberculosis gibt, der uns in mehreren Varietäten — B. pseudotuberculosis murium, rodentium, ovis — bei den spontanen Pseudotuberkulosefällen entgegentritt.

Nocard & Masselin (1889) wiesen im Sputum einer tuberkuloseverdächtigen Kuh, die jedoch bei der Schlachtung weder tuberkulöse noch pseudotuberkulöse Veränderungen zeigte, nicht säurefeste Stäbchen nach, die an Meerschweinchen verimpft Pseudotuberkulose hervorriefen. Einen weiteren Fall vom Rind hat Mazzini (1898) beschrieben. Czaplewski (nach Apostolopoulos) züchtete (1896) den Pseudotuberkulosebacillus aus den verkästen Bauchlymphdrüsen einer Ziege. Cagnetto (1905) fand den Nagertuberkulosebacillus bei einer pseudotuberkulös erkrankten Katze, die sich, wie er annimmt, durch das Fressen erkrankter Mäuse infiziert hatte. Beim Hasen haben Mégnin & Mosny (1891), Lignières (1898), Oppermann (1905), der auch Fälle beim Wasserschwein erwähnt, und Basset (1907) pseudotuberkulöse Erkrankungen festgestellt. Woronoff & Sineff (1897) beobachteten eine Epidemie unter Hühnern, Muir (1898) eine solche unter Singvögeln.

Für das saprophytische Vorkommen des Nagetiertuberkulosebacillus, der in Erde (Grancher & Ledoux-Lebard), Wasser, Staub (Chantemesse) und Futtermitteln (Lignières) nachgewiesen wurde, spricht weiterhin, daß dieser Bacillus von Klein in der Kanaljauche (1899) und in der Milch (1900) gefunden worden ist.

Das Vorkommen des B. pseudotuberculosis rodentium beim Menschen haben schließlich noch Hayem (1891), J. Courmont (1893) sowie Mazzi & Mensi (1898) festgestellt, ohne daß jedoch diese Fälle allgemein als echte Pseudotuberkulose anerkannt worden sind (Wrede, Delbanco).

Morphologische und biologische Eigenschaften. Der von A. Pfeiffer eingehend studierte B. pseudotuberculosis rodentium stellt ein kurzes plumpes kokkenähnliches Stäbchen von 1—2 μ Länge dar, das namentlich in Bouillonkulturen große Neigung zeigt, sich in Gruppen und Ketten anzuordnen (Streptobacillus). Sporenbildung sowie Eigenbewegung werden nicht beobachtet. Trotzdem sollen, wie Klein festgestellt hat, mit van Ermengems Silbermethode eine oder zwei endständige spiralige Geißeln nachzuweisen sein. Mit den gewöhnlichen wässerigen Anilinfarbstofflösungen, besonders mit alkalischem Methylenblau oder mit nach gleicher Vorschrift hergestelltem alkalischem Gentianaviolett (Delbanco), ist dieser Bacillus leicht färbbar; bei Anwendung der Gramschen Methode entfärbt er sich jedoch. Ein charakteristisches Verhalten gegen Anilinfarben zeigt der Nagertuberkulosebacillus noch insofern, als er sich häufig, namentlich im Gewebe, nur ungleichmäßig färbt, wodurch er an bipolar gefärbte ovoide Stäbchen erinnert.

Der Nagetiertuberkulosebacillus ist auf den gebräuchlichen Nährböden aërob und anaërob bei Temperaturen von + 5° C an zu züchten. Zusatz von Glyzerin und Zucker zum Nährboden begünstigt das Wachstum. Auf Agar bildet der Bacillus üppige, an B. coli ererinnernde Kolonien von ausgesprochen grauweißer Farbe, die bei wiederholten Umzüchtungen auf Agar einen dicken saftigen Rasen von späterhin schleimiger Konsistenz ergeben und sich dadurch auszeichnen, daß sie einen unangenehmen Geruch verbreiten. Zusatz von Kochsalz zum Agar ruft die Bildung von verzweigten und geschlängelten Involutionsformen hervor (Rosenfeld, Skschivan).

Im Gelatinestich ist gleichfalls ein deutliches Wachstum zu erkennen. Längs des Impfstichs entwickelt sich ein grauweißer Schleier, der sich allmählich verdickt, am Rande aber immer noch einzelne Kolonien erkennen läßt. Oberflächenwachstum tritt erst ziemlich spät in Gestalt einer dicken Scheibe ein. Niemals wird eine Verflüssigung der Gelatine beobachtet. In der Gelatineplatte entwickeln sich wasserhelle, ungewöhnlich scharf abgegrenzte Tiefenkolonien, die nach einigen Tagen dunkler werden und bei schwacher Vergrößerung ein von einem konzentrischen Ring umgebenes Zentrum zeigen. Die

Oberflächenkolonien wachsen anscheinend infolge der reichlichen Berührung mit der Luft schneller und haben ein grauweißes Aussehen, sind ebenfalls scharf konturiert, verlieren aber später ihre kreisrunde Gestalt und nehmen infolge einseitigen Wachstums eine unregelmäßige Form an. Nach einigen Tagen bildet sich im Zentrum der Oberflächenkolonien um eine Papille eine blaßgelb gefärbte, eigentümlich marmorierte Wachstumsscheibe, die von einem Kranz feiner Kristallausscheidungen aus der Gelatine umgeben ist.

Auf erstarrtem Serum bildet der Nagertuberkulosebacillus isolierte, fast wasserhelle Tröpfchen von leicht opaleszierender Farbe, die zerstreut auf der schrägen Serumfläche lagern. Ein Ineinanderwachsen der einzelnen Kolonien wird nur selten beobachtet; im Gegenteil scheint das Wachstum stillzustehen, wenn eine gewisse Grenze erreicht ist. Auf Rinderserum und menschlichem Serum geht die Entwickelung weniger üppig vor sich wie auf Schafserum.

Auf Kartoffeln tritt erst nach einigen Tagen eine erkennbare Entwickelung eines gelblichbraunen Belages ein, der eine gewisse Aehnlichkeit mit Rotzkulturen besitzt.

Das Wachstum in alkalischer Bouillon ist im allgemeinen wenig energisch, so daß eine gleichmäßige Trübung nicht eintritt. Bei Brutschranktemperatur bilden sich am zweiten Tage der Wand des Röhrchens anhaftende schlierenähnliche Fäden, die sich allmählich unter Klärung der Flüssigkeit zu Boden setzen. Schüttelt man die Röhrchen auf, so bildet sich gewöhnlich bis zum folgenden Tage eine dünne Decke auf der Oberfläche der Bouillon, die aber bald wieder zerbricht und zu Boden fällt. Die in Gelatineplatten beobachtete Kristallausscheidung tritt auch in Bouillonkulturen auf, in denen man beim Schütteln die feinen glänzenden Kristalle leicht erkennt. Nach Klein reagieren 1—2 Wochen alte Bouillonkulturen stark alkalisch. Indol und lösliche toxische Stoffe (De Blasi) werden nicht gebildet, ebenso wie eine Vergärung zuckerhaltiger Nährböden nicht beobachtet wird (Vourloud).

In Milch gedeiht der Bacillus bei jeder Temperatur, ohne dieselbe in ihrer Farbe, Reaktion und ihren sonstigen physikalischen Eigenschaften zu verändern.

Die Widerstandsfähigkeit des Pseudotuberkulosebacillus gegen hohe Temperaturen ist eine geringe. Durch einstündige Erhitzung auf 60° C werden die Bacillen ihrer Virulenz und durch zweistündiges Erhitzen auf 60° C auch ihrer Entwickelungsfähigkeit beraubt. Gegen niedere Temperaturen ist der Bacillus absolut unempfindlich. Eine von A. Pfeiffer 7 Stunden lang bei —9° C gehaltene Gelatinekultur hatte weder ihre Virulenz noch ihre Wachstumsfähigkeit eingebüßt. Gegen Eintrocknung zeigt sich der Bacillus weniger resistent, denn an Seidenfäden angetrocknete Bacillen haben nach 48-stündigem Aufenthalt im Exsikkator ihre Entwickelungsfähigkeit vollkommen verloren.

Pathogenität. Die Pseudotuberkulose unterscheidet sich von der echten Tuberkulose in ihrer pathogenen Wirkung dadurch, daß sie nur eine bestimmte Gattung von Tieren, die Nagetiere, befällt. In dieser bestimmten Pathogenität zeigt diese Erkrankung eine gewisse Aehnlichkeit mit Rotz, so daß A. Pfeiffer bei seinen umfangreichen Untersuchungen diese Bacillen zunächst als Pseudorotzbacillen bezeichnen zu können glaubte.

Der B. pseudotuberculosis rodentium ist pathogen für graue Haus- und weiße Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster und Feldhasen. Pferd, Esel, Ziege, Hund, Katze, Igel, Ratte, Fledermaus, Feldmäuse und Geflügel sind in der Regel nicht empfänglich, sondern zeigen höchstens örtliche Reizungen, die bald wieder verschwinden. Der von De Blasi isolierte Bacillus war jedoch für Tauben und der von Muir gezüchtete für Singvögel pathogen. Auch gelang es Klein, Affen durch subkutane Impfung zu infizieren.

Subkutan geimpfte graue Hausmäuse gehen gewöhnlich 15—20 Tage nach der Impfung unter dyspnoischen Erscheinungen und Abmagerung ein. Als typische Erscheinungen werden Induration und Eiterung an der Impfstelle, Schwellung und Verkäsung der Lymphdrüsen und metastatische Granulationsgeschwülste von käsiger Beschaffenheit, besonders in der Milz und Leber, beobachtet. Weiße Mäuse sind anscheinend noch empfänglicher und verenden meistens früher. Nach Infektion durch Fütterung gehen Mäuse nach 3—4, Meerschweinchen und Kaninchen meistens nach 7—8 Tagen ein. Bei Meerschweinchen tritt der Tod nach subkutaner Impfung nach 5—6 Tagen ein, während bei Kaninchen sich die subkutane Impfung, der die Tiere erst nach 20—25 Tagen erliegen, weniger zuverlässig als die intravenöse erweist, an der diese Tiere spätestens bis zum 7. Tage eingehen. Intraperitoneal geimpfte männliche Meerschweinchen erkranken an Periorchitis (Straussches Phänomen). Impft man Kaninchen in die vordere Augenkammer, so entsteht im Anschluß an eine akute Entzündung der Iris mit Exsudat- und Pseudomembranbildung eine eitrige Panophthalmitis, an die sich nach den Untersuchungen Deyls eine Dissemination in die inneren Organe anschließt, wodurch die Tiere gewöhnlich zugrunde gehen.

Die Beobachtung, daß bei der spontanen Pseudotuberkulose die Krankheitserscheinungen auf die Organe der Bauchhöhle beschränkt bleiben, und daß die durch Fütterung infizierten Versuchstiere überaus schnell und unter weit schwereren Darmerscheinungen sterben als die geimpften, spricht für die Fütterung als Hauptinfektionsquelle. Nach Oppermann soll bei weiblichen Feldhasen auch eine Infektion durch den Begattungsakt möglich sein.

Die klinischen Erscheinungen sind bei den spontan erkrankten wie bei den geimpften Tieren wenig ausgeprägt. Kaninchen und Meerschweinchen zeigen sowohl bei spontaner Erkrankung als auch bei künstlicher Infektion durch Impfung oder Fütterung bis kurz vor dem Tode keine Krankheitserscheinungen, so daß Delbanco geradezu von der „Symptomenarmut geimpfter Tiere“ spricht. Nach Ledoux-Lebard soll beim Meerschweinchen öfters Abmagerung und letale Kachexie beobachtet werden.

Pathologisch-anatomische Veränderungen. Bei den an Pseudotuberkulose zugrunde gegangenen Tieren kann im allgemeinen folgender Sektionsbefund erhoben werden. Unter der stark injizierten Serosa des Darmkanals finden sich zahlreiche durchschimmernde Knötchen, die auch in die großen Drüsenhaufen der Darmschleimhaut eingelagert sind. Milz und Leber sind von zahlreichen weißlich gefärbten hirsekorn- bis erbsengroßen Knoten durchsetzt. Die Gekrösdrüsen sind geschwollen und zum Teil verkäst. Brustorgane und Nieren sind bei der spontanen Erkrankung meist frei von Knotenbildung. Die Knötchen, die von einer festen Kapsel umgeben sind, ent-

halten im Zentrum eine flüssige, rahmige oder eitrige Masse, um die ein etwas trockener Käsebrei und dann das kürzlich nekrotisierte Gewebe in Form eines festen Ringes sich anlegt. Das Gewebe in der Umgebung der Knötchen befindet sich meist im Zustande der trüben Schwellung. Histologisch besteht das pseudotuberkulöse Knötchen in seinen frühesten Anfängen aus einer Anhäufung epitheloider und lymphoider Zellen, die von Bacillenhaufen umgeben sind. Die größeren Knötchen zeigen bald das Bild der Koagulationsnekrose, wodurch die Zellen anscheinend infolge einer besonders gesteigerten proteolytischen Tätigkeit der Bacillen frühzeitig zerstört werden. Langhanssche Riesenzellen sind in den Knötchen nicht zu finden. In dem flüssigen Inhalt der Knötchen sind die Bacillen in der Regel nachzuweisen, während sie in den käsigen Partien, die man namentlich in der Leber von Meerschweinchen und Kaninchen findet, nicht mehr oder doch nur vereinzelt aufzufinden sind, trotzdem das Material noch seine vollkommene Virulenz besitzt. Dies beruht darauf, daß der Bacillus der Pseudotuberkulose ebensowie der Rotzbacillus bei langsamem Verlauf der Erkrankung sein Aufnahmevermögen für Anilinfarben gänzlich verlieren kann. Im Gegensatz hierzu findet man bei akut gestorbenen Tieren, bei welchen die makroskopischen Erscheinungen in der Regel nicht so typisch ausgeprägt sind, gut färbbare Bacillen.

Differentialdiagnose. Auf Grund seiner morphologischen und kulturellen Eigenschaften fällt es nicht schwer, den Nagetiertuberkulosebacillus vom Tuberkelbacillus sowie von dem ihm nahestehenden Rotzbacillus zu unterscheiden. Schwieriger gestaltet es sich jedoch, die pseudotuberkulösen Granulationsgeschwülste von den echten tuberkulösen, mit denen sie makroskopisch große Aehnlichkeit haben, zu differenzieren, weil beide Arten das Merkmal der Verkäsung gemeinsam haben. Im Gegensatz zu den tuberkulösen läßt sich bei den pseudotuberkulösen Neubildungen keine Verkalkung, sondern höchstens eine Eindickung des Eiters feststellen. Auch die im Vergleich zu den tuberkulösen zu beobachtende rasche Entwickelung der pseudotuberkulösen Knötchen, die sofort der Verkäsung anheimfallen, ist als Unterscheidungsmerkmal heranzuziehen.

Im histologischen Aufbau überwiegt bei der Pseudotuberkulose der exsudative Charakter des Prozesses über den proliferierenden, wodurch das pseudotuberkulöse Knötchen dem Rotz näher steht als der Tuberkulose. Der exsudative Charakter gibt sich dadurch zu erkennen, daß frühzeitig nekrobiotische Veränderungen einsetzen. Langhanssche Riesenzellen sind im allgemeinen im Pseudotuberkel nicht nachzuweisen (Preisz, Pfeiffer, Delbanco) ebenso wie die epitheloiden Zellen durchaus nicht in den Vordergrund treten. Im Gegensatz hierzu haben Apostolopoulos in der Leber und Milz beim Meerschweinchen und Woronoff & Sineff beim Huhn echte Langhanssche Zellen gefunden.

Da die pseudotuberkulösen Veränderungen unter Umständen mit Pestbubonen verwechselt werden können, so ist die Pseudotuberkulose auch für die experimentelle Pestdiagnose von Bedeutung (vergl. Pest).

Immunitätserscheinungen. Das Serum erkrankter oder immunisierter Kaninchen und Meerschweinchen besitzt agglutinierende Eigenschaften (Ledoux-Lebard). Auch konnte De Blasi feststellen, daß das Pseudotuberkuloseserum eine beschränkte Anzahl agglutinierender Rezeptoren mit dem Pseudopestbacillus Galli-Valerios und

dem B. opale agliaceus VINCENZIS gemeinsam hat. NOON gelang es mit Hilfe von lebenden oder durch Hitze abgetöteten Pseudotuberkulosebacillen sowie mittels Vaccins gegen Pseudotuberkulose aktiv zu immunisieren, wobei sich ergab, daß die Immunität gegen den B. pseudotuberculosis rodentium auf den Gehalt an Opsoninen zurückzuführen ist.

Verwandte Arten des B. pseudotuberculosis rodentium. Außer dem typischen Pseudotuberkulosebacillus sind noch einige ihm zwar nahe verwandte, von ihm durch die eine oder andere Eigenschaft sich jedoch unterscheidende Bacillen beschrieben worden. J. COURMONT (1889) isolierte von der Pleura einer tuberkulösen Kuh ein bewegliches, nie Ketten bildendes Kurzstäbchen (B. pseudotuberculosis similis nach KRUSE). SABRAZÈS (1889) beobachtete einen Bacillus, der Traubenzucker vergärte und für Tauben stark virulent war. GALLI-VALERIO (1901) hat einen Pseudotuberkulosebacillus vom Meerschweinchen beschrieben, der Milch zum Gerinnen brachte. Auch der von CAGNETTO (1905) als Erreger einer Meerschweinchenepidemie gefundene, dem Pseudorotzbacillus nahestehende Bacillus ruft eine langsame Koagulation der Milch hervor und unterscheidet sich von dem typischen Nagetierbacillus weiterhin durch das Fehlen der Kristallbildung in Agar- und Gelatinekulturen sowie durch seine verschiedenen pathogenen Eigenschaften. Der von DON ZELLO (1905) aus der verkästen Lunge eines wilden Kaninchens und der von DIENA (1909) aus einem Fall von spontaner Pseudotuberkulose des Kaninchens gezüchtete, sowie der von T'HOEN (1902) aus der Katze isolierte Bacillus sind ebenfalls als Varietäten des PFEIFFERschen Bacillus anzusehen.

Außerdem hat VINCENZI (1890) unter dem Namen „Bacillo opale agliaceo" einen Pseudotuberkulosebacillus beschrieben, der sich von dem typischen Bacillus durch den bläulichen Farbenton der Gelatinekulturen und durch den knoblauchartigen Geruch der Agar- und Gelatinekulturen, durch sein Wachstum schon bei 0^{0} C und durch seine für Kaninchen und Meerschweinchen im Vergleich mit dem genannten erhöhte Virulenz unterscheidet. Nach neueren Untersuchungen dieses Autors besitzt der B. opale agliaceus außerdem die Fähigkeit, bei Fröschen (Rana temporaria) nach intraperitonealer Infektion multiple Knötchenbildung in Milz und Leber hervorzurufen.

Atypische Pseudotuberkulosebacillen. Unter diesem Namen hat CIPOLLINA alle die Bacillen zusammengefaßt, die sich von dem typischen Nagetiertuberkulosebacillus durch Gramfestigkeit und Verflüssigung der Gelatine unterscheiden. Diesen von KRUSE B. pseudotuberculosis liquefaciens genannten Arten ist der von DU CAZAL & VAILLARD (1891) aus käsigen Peritonealknötchen vom Menschen isolierte Bacillus, der für Kaninchen und Mäuse pathogen, für Meerschweinchen jedoch nicht pathogen ist, zuzurechnen, mit dem das von LEGRAIN (1891) aus dem Sputum eines Phthisikers gezüchtete Stäbchen identisch sein dürfte. Auch der von GALLI-VALERIO (1896) bei einer weißen Ratte, die an spontaner Pseudotuberkulose eingegangen war, sowie der von KUTSCHER (1896) bei einem rotzigen Pferde als Begleitbakterium (Pseudorotzbacillus) gefundene grampositive, die Gelatine verflüssigende Bacillus, müssen als atypische Form im Sinne von CIPOLLINA angesehen werden.

Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß der B. paratyphosus B gleichfalls die Fähigkeit besitzt, beim Meerschweinchen Pseudotuberkulose hervorzurufen. M. NEISSER hat eine Meerschweinchenseuche mit pseudotuberkulösen Erscheinungen beobachtet, die von ECKERSDORFF näher beschrieben worden ist. In jüngster Zeit hat dann DIETERLEN nachgewiesen, daß durch den Paratyphus B-Bacillus beim Meerschweinchen experimentell (subkutane Infektion oder Fütterung) pseudotuberkulöse Veränderungen in der Milz erzeugt werden können.

Einen gleichen Befund hat SIMON veröffentlicht, der nach Impfung mit Paratyphus B-Bacillen beim Meerschweinchen nekrotische Herde in Milz und Leber auftreten sah.

II. Pseudotuberkulose des Menschen.

Der erste Fall von echter menschlicher Pseudotuberkulose, der von ASCHOFF auf der 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte 1901 in Hamburg demonstriert wurde, ist von WREDE (1902) eingehend studiert worden. Von Wichtigkeit ist, daß dies der erste

Fall ist, der auch einer strengen Kritik standhält, denn die von früheren Forschern (Bettencourt, J. Courmont, P. Courmont, Du-Cazal & Vaillard, Hayem, Mazza & Mensi u. a.) veröffentlichten Fälle sind als menschliche Pseudotuberkulosen nicht allgemein anerkannt worden.*)

Wrede konnte bei der Obduktion eines zweitägigen Kindes zahlreiche tuberkelähnliche Knötchen in der Leber, in den Nebennieren, Lungen, im Rachen, Oesophagus und Darm feststellen, in denen säurefeste Stäbchen nicht nachzuweisen waren (Milz und Nieren waren frei von Knötchen). Mit Hilfe des Plattenverfahrens wurde aus der Leber ein unbewegliches grampositives Kurzstäbchen isoliert, das Neigung zur Bildung von Involutionsformen zeigte. Von dem typischen Pfeifferschen Bacillus unterscheidet sich dieser Bacillus besonders dadurch, daß er in Bouillonkulturen gleichmäßige Trübung und keine Kristallabscheidung erzeugt. Die Agar- und Gelatinekulturen, die im übrigen wenig charakteristisch sind, sind ohne üblen Geruch und durch Kristallbildung nicht getrübt. In der Tierpathogenität herrscht im wesentlichen Uebereinstimmung mit dem Nagertuberkulosebacillus. Der Wredesche Bacillus ist für weiße Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen bei subkutaner intraperitonealer oder intravenöser Impfung pathogen, während die Fütterungsinfektion negativ ausfällt. Die pathologisch-anatomischen Erscheinungen der Impftiere bestehen in Knötchen in der Leber und in den Nebennieren; Milz, Nieren und Lungen sind stets knötchenfrei. Histologisch zeigen die Leberknötchen das typische Bild der Koagulationsnekrose: innerhalb einer nekrotischen Masse liegen Kerntrümmer und Bacillen, Riesenzellen fehlen. Auf Grund seiner Untersuchungen und von Vergleichen mit den bekannten Pseudotuberkulosebacillen kommt Wrede zu dem Schluß, daß es beim Menschen eine bacilläre, durch nicht säurefeste Stäbchen erzeugte Pseudotuberkulose gibt. Der von ihm isolierte Bacillus gehört wohl zur Gruppe der Pseudotuberkulosebacillen, ist aber mit keinem der bisher beschriebenen identisch.

Einen weiteren Fall von Vorkommen des Pseudotuberkulosebacillus beim Menschen, an dessen ätiologischer Bedeutung nicht zu zweifeln ist, hat Albrecht (1910) veröffentlicht. Aus einem eitrig veränderten Darmstück, das einem an Appendicitis erkrankten Menschen operativ entfernt worden war, wurde ein Bakterium gezüchtet, das zur Gruppe der Pseudotuberkulose der Nagetiere gehört. Dasselbe war für Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse und weiße Ratten bei Impfung, für Meerschweinchen auch bei Fütterung, hochpathogen, die bei der Sektion pseudotuberkulöse oder pestähnliche Veränderungen zeigten. Da der Patient viel mit Katzen zusammen gewesen ist, so nimmt Albrecht ebenso wie der Patient an, daß die Infektion durch Katzen erfolgt ist.

III. Pseudotuberkulose der Maus.

Bacillus pseudotuberculosis murium Kutscher.

Morphologische und biologische Eigenschaften. Kutscher (1894) isolierte aus den käsigen, an Tuberkel erinnernden

*) Glässer erkennt auch den Fall Wrede als einwandfreien Beweis dafür, daß ein spezifischer Bacillus eine pseudotuberkulöse Erkrankung beim Menschen hervorrufen kann, nicht an.

Knötchen der Lunge einer spontan eingegangenen Maus einen Bacillus, der mit den bisher beschriebenen nicht identisch ist. Dieser Bacillus ist ein an den Enden zugespitztes unbewegliches grampositives Stäbchen, das sich infolge der ungleichmäßigen Verteilung seines Protoplasmas unregelmäßig färbt und daher an den Diphtheriebacillus erinnert. Sporen werden nicht gebildet.

Der Pseudotuberkulosebacillus der Maus bildet auf Agar einen dünnen Rasen, der aus zarten weißlichen durchscheinenden Kolonien besteht. Glyzerin und Zusatz von Blut begünstigen die Entwickelung. In der Agarplatte entwickeln sich zahlreiche kleine Kolonien von einem leichtgelblichen Farbenton. Die Oberflächenkolonien sind dadurch ausgezeichnet, daß sie bei schwacher Vergrößerung fein granuliert erscheinen und einen scharf gezähnten Rand erkennen lassen. Mit der Zeit verlieren die Kolonien ihr charakteristisches Aussehen, indem sie rundliche und Wetzsteinformen annehmen, so daß sie mikroskopisch an Kolonien des Streptococcus pyogenes erinnern.

In der Gelatineplatte entwickeln sich ähnliche Kolonien, wie auf der Agarplatte, mit dem Unterschiede, daß der gelbe Farbenton nicht in Erscheinung tritt. Auf Gelatine in Strichkultur entstehen runde tautropfenähnliche Einzelkolonien, während es zur Ausbildung eines zusammenhängenden Belages nur bei dichter Aussaat kommt. Im Stich entwickelt sich nach einigen Tagen ein kräftiger weißer Faden, von dem nach allen Richtungen kurze plumpe Ausläufer in die Gelatine ausstrahlen. Oberflächenwachstum bildet sich nicht aus. Verflüssigung der Gelatine tritt nicht ein.

Auf erstarrtem Blutserum gedeiht der Bacillus üppig, wobei eine Peptonisierung nicht beobachtet wird. In Bouillonkulturen ruft er eine leichte Trübung hervor, die sich dadurch besonders auszeichnet, daß es zur Ausscheidung von Kristallen kommt, die im mikroskopischen Bilde typische Sargdeckelform erkennen lassen (phosphorsaure Ammoniakmagnesia). Indol wird nicht gebildet.

Milch, die in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht verändert wird, erweist sich gleichfalls als ein guter Nährboden. Auf Kartoffeln, auch künstlich alkalisierten, gedeiht der KUTSCHERsche Bacillus nicht.

Die Widerstandsfähigkeit gegen physikalische Einflüsse ist gering. Im Staub befindliche oder an Seidenfäden angetrocknete Bacillen sind nach den Untersuchungen KUTSCHERS nach 10 Wochen nicht mehr entwickelungsfähig. Durch zweistündiges Erhitzen auf 60° C werden sie getötet.

Pathogenität. Von den gewöhnlichen Versuchstieren erweisen sich für diese Erkrankung nur Mäuse, und zwar vornehmlich graue Hausmäuse, empfänglich. Bei subkutaner Impfung entwickeln sich nur lokale Erscheinungen, die häufig in Heilung übergehen; selten kommt es im Anschluß hieran zu einer allgemeinen Infektion. Diese gibt sich dadurch zu erkennen, daß die Muskulatur nächst der Impfstelle und die benachbarten Lymphdrüsen, Lunge und Nieren mit Knötchen durchsetzt sind. Intrathorakale Impfung wirkt in 1—4 Tagen immer tödlich (Pleura und Perikard dicht mit Schwarten bedeckt, Lungen stark entzündet, blutig-seröser Erguß in die Pleura- und Perikardialhöhle; Leber und Milz geschwollen, doch frei von Knötchen). Durch wiederholte Inhalation, für welche Infektionsart graue Hausmäuse am empfänglichsten, weiße Mäuse weniger empfänglich, Feldmäuse un-

empfänglich sind, sowie durch Inhalation infizierten Staubes kann eine positive Infektion erzielt werden (verkäste Herde in den Lungen, Erguß in die Pleurahöhle). Fütterungsinfektion verläuft in jedem Falle resultatlos. Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Katzen und Geflügel sind für den Kutscherschen Bacillus nicht empfänglich.

Pathologisch-anatomische Veränderungen. Die durch Einwanderung des Mäusetuberkulosebacillus entstehenden Knötchen, die sich vor allem in den Lungen und Nieren, selten in der Milz, niemals in der Leber finden, zeigen das Bild der charakteristischen Koagulationsnekrose. Die Lungenknötchen, die bei dieser Erkrankung im Vordergrund des anatomischen Bildes stehen, entstehen im besonderen durch Desquamation der Lungenepithelien mit Verdickung der Alveolarsepten, ohne daß es zur Ausbildung einer Kapsel kommt. Werden die Knötchen älter, so stellt sich bald Nekrose und Zerfall der Gewebselemente ein. Riesenzellen werden niemals gefunden. In den jüngeren Herden sind die Bacillen in den Alveolen, meist in polymorphkernige Leukocyten eingeschlossen, nachzuweisen, während sie in den älteren Knötchen im zerfallenden Gewebe frei in kleinen Häufchen liegen.

Dem Kutscherschen Bacillus verwandt ist der von Bongert (1901) aus tuberkuloseähnlichen Knötchen der Maus gezüchtete und wegen seiner morphologischen Aehnlichkeit mit dem Diphtheriebacillus Corynethrix pseudotuberculosis murium genannte Bacillus, der außerordentlich pathogen für graue und weiße Mäuse, jedoch für andere Nage- und Haustiere unschädlich ist. Von dem Kutscherschen Bacillus unterscheidet er sich, mit Ausnahme geringer Kulturdifferenzen dadurch, daß er auch für Mäuse bei Fütterungsinfektion pathogen ist.

Der von Reed (1902) und der von Sabrazès (1902) beschriebene Bacillus sind gleichfalls als Varietäten des Mäusetuberkulosebacillus zu bezeichnen.

IV. Pseudotuberkulose (Pyobacillose) des Schafes.

Bacillus pseudotuberculosis ovis Preisz (Nocard).

Die Pseudotuberkulose des Schafes hat eine gewisse wirtschaftliche Bedeutung dadurch erlangt, daß dieselbe in den verschiedensten Ländern beobachtet worden ist. Da pseudotuberkulöse Veränderungen bei den zur Schlachtung kommenden Schafen gelegentlich gefunden werden — in Argentinien bei 10 Proz., in Australien bei 15 Proz. und mehr — so beansprucht diese Erkrankung auch insofern ein besonderes Interesse, als die sanitätspolizeiliche Beurteilung der pseudotuberkulösen Veränderungen auf Grund der verschiedenen Aetiologie eine andere sein muß wie die der echten tuberkulösen (Ostertag, Skiba).

In Frankreich, woher die ersten Fälle mitgeteilt worden sind, haben Preisz & Guinard (1891), Preisz (1891, 1894), Guinard & Morey (1893), Bridré (1905), Carré & Bigoteau (1908) und Carré (1910) diese Erkrankung studiert, die von den französischen Forschern als Suppuration caséeuse bezeichnet wird. In Deutschland sind Fälle von Turski (1897), Preusse (1899), Zeeb (1903), Noack (1905, 1908) und Glässer (1909) beschrieben worden. Das Vorkommen der Pseudotuberkulose des Schafes haben Nörgaard & Mohler (1899) in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, Sivori (1899)

in Argentinien, CHERRY, THOMAS & BULL (1900) in Australien und GILRUTH (1902) in Neuseeland beobachtet. GALLI-VALERIO (1896), TERNI (1896) und SÉRÈS & GUILLAUME (1908) haben eine mit der Schafpseudotuberkulose wohl identische Krankheit beim Schwein, NUVOLETTI beim Kalb und LIENAUX (1905) beim Rind (Lymphangitis) nachgewiesen. Der von NOCARD (1892, 1896) als Erreger der in Frankreich nicht seltenen chronischen ulzerösen Lymphangitis des Pferdes sowie der von dem gleichen Forscher bei der katarrhalischen Lungenentzündung der Kälber gefundene Bacillus stimmen ebenfalls mit dem B. pseudotuberculosis ovis in allen Eigenschaften überein (NOCARD & LECLAINCHE). Auch die von CARRÉ & BIGOTEAU (1908) als Mal rouge und Cachexie aqueuse in Frankreich bezeichneten Schafkrankheiten stehen mit der Pseudotuberkulose des Schafes insofern in naher Beziehung, als diese Autoren geneigt sind, beide Krankheiten als Intoxikation, bedingt durch die giftigen Stoffwechselprodukte des genannten Bacillus, aufzufassen.

Der von MANFREDI (1886) zufällig aus dem Sputum masernkranker Kinder isolierte Bacillus dürfte dem Pseudotuberkulosebacillus des Schafes nahe verwandt sein. Auch der von KITT (1890) bei einem Falle von käsiger Bronchopneumonie des Rindes und der von VALLÉE (1898) als Erreger einer Epidemie unter Saugkälbern beschriebene Bacillus sind gleichfalls als dieser Art nahestehend zu bezeichnen.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß DUNKEL auf Grund eingehender morphologischer, biologischer und serologischer Untersuchungen den B. pseudotuberculosis ovis und den B. pyogenes bovis (KÜNNEMANN) und suis (GRIPS) für Varietäten ein und derselben Art hält. Die Pseudotuberkulose des Schafes würde daher als Pyobacillose zu bezeichnen sein.

Morphologische und biologische Eigenschaften. Der B. pseudotuberculosis ovis, der zuerst von PREISZ & GUINARD aus den käsigen Herden der Niere eines Schafes gezüchtet und späterhin von PREISZ genau beschrieben worden ist, ist ein sehr kleiner feiner unbeweglicher Bacillus von etwa 1—3 μ Länge. Mit den gewöhnlichen Anilinfarbstoffen, ebenso wie mit der GRAMschen Methode ist er gleich gut färbbar. Da er häufig verdickte, hantel- und keulenförmige Formen (Agar, Serum, Bouillon) bildet, so ähnelt er in dieser Beziehung dem Diphtheriebacillus.

Auf Agar entstehen erst nach 2 Tagen bei 37° C trockene schuppenförmige Kolonien mit gezackten Rändern und faltiger oder gekörnter Oberfläche. Nach 6—8 Tagen ist das Wachstumsmaximum in Gestalt von linsengroßen grauweißen Kolonien erreicht. Zusatz von Glyzerin (mehr als 2 Proz.) zum Agar hemmt, Zusatz von Aszitesflüssigkeit befördert das Wachtum.

Auf Gelatine wächst er nur kümmerlich und nur bei Aufenthalt der Kulturen im Wärmeschrank bei 22°, während auf Kartoffeln überhaupt kein Wachstum stattfindet.

Auf erstarrtem Serum (am geeignetsten ist Rinderserum) entstehen schon nach Verlauf von 24 Stunden bei 37° C kleine gezackte, feucht aussehende Kolonien von charakteristischer goldgelber bis oranger Färbung, die nicht größer werden als 1,5 mm im Durchmesser, während Agarkolonien nach einigen Tagen einen maximalen Durchmesser bis zu 3 mm erreichen können. Auch auf erstarrtem Eiereiweiß tritt Wachstum ähnlich wie auf Serum ein, jedoch mit dem Unterschied, daß die für Serumkulturen typische gelbe Färbung nicht beobachtet wird. In sterilem flüssigem Rinderserum findet ausgiebiges Wachstum in Gestalt dicker Flocken von gelblicher Farbe statt, wodurch eine starke Trübung und schmutzige Gelbfärbung des Serums bewirkt wird. Nach einiger Zeit bildet sich am Boden des Röhrchens ein dickes gelbliches Sediment, ohne daß es zu einer Klärung des getrübten Serums kommt.

In Bouillon findet eine eigentliche Trübung nicht statt, sondern es kommt nur zur Bildung von Körnchen am Boden des Röhrchens und eines trockenen brüchigen Häutchens an der Oberfläche. Aeltere Bouillonkulturen sind vollkommen klar, ohne daß sich die Alkalität der Bouillon geändert hat.

Widerstandsfähigkeit. Der Preiszsche Bacillus wird durch Erhitzen auf 65° C während 10 Minuten, auf 70° C während 6 Minuten abgetötet, dagegen verträgt er Temperaturen von 55° C mehrere Stunden. Gegen Eintrocknung zeigt er sich auffallend lange resistent (nach Glässer hatten 6 Monate alte Agarkulturen ihre Entwickelungsfähigkeit noch nicht eingebüßt). Carré konnte fernerhin feststellen, daß Bacillen, die 6 Jahre lang in Bouillonkulturen ohne Tierpassage fortgezüchtet worden waren, noch ihre Virulenz behalten hatten.

Durch Desinfektionsmittel wird dieser Bacillus leicht zerstört: $2^1/_2$-proz. Karbolsäurelösung tötet ihn in 1 Minute, 0,25-proz. Formalin in 6, 1—2-prom. Sublimatlösung in 4 Minuten, während er nach 24-stündiger Einwirkung von Kalkwasser noch nicht abgetötet ist (Grabert).

Dem B. pseudotuberculosis ovis kommt weiterhin die Fähigkeit zu, in Bouillonkulturen Toxine (Dassonville, Carré & Bigoteau) zu bilden, die in der Menge von 1 ccm Kulturfiltrat Meerschweinchen innerhalb von 24 Stunden töten. Auch Kaninchen sind für diese giftigen Stoffwechselprodukte empfänglich, während Hund und Katze wenig, Mäuse gar nicht empfindlich sind. Beim Schaf (Pferd, Rind) entstehen nach subkutaner Injektion geringer Toxinmengen lokale entzundliche Oedeme; nach intravenöser Infektion erfolgt jedoch der Tod innerhalb weniger Stunden. Bei Einverleibung per os sind die Toxine wirkungslos. Durch Erhitzung werden sie zerstört. Mit Hilfe dieser Toxine ist es Carré & Bigoteau gelungen, ein wirksames antitoxisches Serum beim Pferd herzustellen, das Meerschweinchen und Schafe gegen die tödliche Toxindosis schützt; für die Infektion mit lebenden Bacillen bleiben die immunisierten Tiere jedoch empfänglich.

Pathogenität. Der Preiszsche Pseudotuberkulosebacillus ist für weiße und graue Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Schafe, dagegen nicht für Hühner und Tauben pathogen. Mäuse gehen 2—4 Tage nach der Impfung ein (eitrig-käsige Knötchen im Peritoneum, in der Leber, Milz und in den Nieren). Bei Fütterungsinfektion erfolgt der Tod erst nach 2—4 Wochen. Je nach dem Virulenzgrade der Kultur, der sehr verschieden sein kann, sterben Meerschweinchen und Kaninchen bei subkutaner oder intraperitonealer Impfung nach 2—10—35 Tagen — nach Glässer sind Kaninchen wesentlich resistenter als Mäuse und Meerschweinchen — wobei es zur Bildung eines nekrotischen Herdes an der Impfstelle kommt, an den sich anschließend generalisierte Pseudotuberkulose entwickelt (käsige Knötchen im Peritoneum und Netz, in den Lymphdrüsen, in der Leber und Milz). Die intraperitoneal geimpften männlichen Meerschweinchen erkranken an einer typischen Orchitis und Periorchitis und können daher eine Rotzinfektion vortäuschen (Nocard, Panisset). Intravenös geimpfte Meerschweinchen und Kaninchen erliegen nach 3—5 Tagen generalisierter Pseudotuberkulose. Auf ein wenig bekanntes Symptom hat Panisset unlängst aufmerksam gemacht, der bei

intrakardial geimpften Meerschweinchen von der Impfstelle ausgehende Pustelbildung und daran anschließend eitrige Osteo-Periostitis und bei männlichen Tieren Orchitis beobachtete.

Schafe (Ziegen) zeigen nach subkutaner Impfung nur lokale Tumorbildung (Nekrose und starke Schwellung der benachbarten Drüsen). Durch Verfütterung oder Inhalation von Reinkulturen gelingt es jedoch verhältnismäßig leicht, Schafe pseudotuberkulös zu machen (Glässer), so daß die Annahme berechtigt erscheint, daß dieser Infektionsmodus, besonders die Aufnahme der Bacillen mit dem Futter, die meisten spontanen Pseudotuberkulosefälle erzeugt. Wahrscheinlich dringen auch die Bacillen von Verletzungen der Haut oder der Maul- und Rachenschleimhaut aus in die Lymphspalten ein, so daß eine Infektion der inneren Organe auf lymphogenem Wege erfolgen kann (Hutyra & Marek). Krankheitserscheinungen sind an den erkrankten Schafen während des Lebens in der Regel nicht wahrzunehmen. Manchmal werden Schwellungen der der Palpation zugänglichen Lymphdrüsen beobachtet. In manchen Fällen (Generalisation des Prozesses) ist eine chronische Bronchopneumonie festzustellen. Der chronische Charakter der Pseudotuberkulose beim Schafe bedingt es auch, daß Todesfälle infolge Kachexie nur selten beobachtet werden. Da die Schafe mit wenigen Ausnahmen im jugendlichen Alter zur Schlachtung kommen, so ist die Pseudotuberkulose deshalb im allgemeinen als eine gutartige Krankheit zu bezeichnen.

Pathologisch-anatomische Veränderungen. Im Anschluß an die Infektion der Versuchstiere entstehen in den inneren Organen, besonders in der Leber, Milz, in den Lungen, in den Lymphdrüsen, im Netz, massenhafte Miliarpseudotuberkel, die zunächst aus einer Anhäufung von Rundzellen bestehen und schon nach einigen Tagen beginnende Nekrose erkennen lassen. Aeltere Knötchen zeigen dann das Bild der vollständigen zentralen Verkäsung. Die Bildung der Pseudotuberkel in der Leber, in der diese am häufigsten beobachtet werden, wird dadurch ausgelöst, daß die eingewanderten Bacillen eine Vermehrung der Endothelzellen hervorrufen, die mit Leukocyten vermischt die Kapillaren ausfüllen. Hieran schließt sich Degeneration der Leberzellen an, die Vakuolenbildung zeigen, später atrophisch werden und nekrotisieren. Riesenzellen sind nicht beobachtet worden. Der Nachweis der Bacillen, die im Gewebe in dichten Haufen, meist in Leukocyten eingeschlossen, liegen, gelingt am besten durch Gramfärbung nach vorheriger Karmintinktion.

Beim Schaf nimmt der pseudotuberkulöse Eiterungsprozeß einen ausgesprochenen chronischen Charakter an. Sitz der Erkrankung sind vorzugsweise die Lungen und Lungenlymphdrüsen, die Körperlymphdrüsen, seltener die Leber, die Nieren und die Muskulatur. In den vergrößerten Lymphdrüsen finden sich abgekapselte käsige Herde, die grünlichgelben schmierigen Eiter enthalten. Häufig sind auch die Lymphdrüsen im ganzen zu einer grünlichgelben käsigen und von einer dicken Bindegewebskapsel eingeschlossenen Masse umgewandelt (Hutyra & Marek). Beim Schwein beobachteten Sérès & Guillaume pseudotuberkulöse peritoneale und subkutane Abszesse.

Differentialdiagnose. Die pseudotuberkulösen Veränderungen des Schafes entstehen im Vergleich zu den echten tuberkulösen innerhalb kürzerer Zeit und zeigen sofort nach ihrer Entstehung Er-

weichung und Verkäsung. In älteren pseudotuberkulösen Herden dickt sich der Eiter zu einer klebrigen grünlichen Masse ein, die beim Aelterwerden zwiebelschalenähnliche Schichtung annimmt. Der pseudotuberkulöse Eiterherd ist frühzeitig von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die sich späterhin verdickt, jedoch stets eine glatte Innenwand zeigt, so daß sich der eitrige Inhalt leicht aus der Kapsel herausschälen läßt. Kalkablagerung tritt in den pseudotuberkulösen Herden im Gegensatz zu den tuberkulösen in der Regel nicht auf. Histologisch ist der Pseudotuberkel des Schafes durch das Fehlen von Riesenzellen gekennzeichnet. Auch lassen sich im Ausstrich aus den pseudotuberkulösen Herden stets die grampositiven nicht säurefesten Pseudotuberkulosebacillen nachweisen, während bei der echten Tuberkulose des Schafes nur äußerst spärlich Tuberkelbacillen aufzufinden sind (Glässer).

Literatur.

Albrecht, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, S. 991.
Apostolopoulos, Baumgartens Arb. a. d. Gebiete der patholog. Anat. u. Bakt., Bd. 2, 198, **1896**.
Basset, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., T. 84, 334, **1907**.
Bettencourt, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 84, **1898**.
Bongert, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 449, **1901**.
Bonome, Lubarsch-Ostertags Ergebn., Bd. 5, 819, **1897**.
Bridré, Compt. rend. soc. Biol., **1905** (II), p. 117.
Cagnetto, Lo Sperimentale, **1905** und Ann. Inst. Pasteur, T. 19, 449, **1905**.
Carre, Revue gén. de méd. vét., T. 16, 617, **1910**.
Carré & Bigoteau, Ebenda, T. 11, 369 und 433, **1908**.
Chantemesse, Ann. Inst. Pasteur, T. **1**, 97, **1887**.
Charrin & Roger, Compt. rend. acad. scienc., T. 106, 868, **1888** und Compt. rend. soc. Biol., **1888**, p. 272.
Cherry, Thomas & Bull, Veterinarian, Vol. 72, 523, **1899** (Baumgartens Jahresbericht, Bd. 15, 517, **1899**).
Cipollina, Annali d'Ig. speriment., Vol. 10 (N. S.), 1, **1900**.
Courmont, J., Compt. rend. soc. Biol., **1889**, p. 215.
— Congrès de la tuberculose, Paris **1893**, p. 469.
Courmont, P., Compt. rend. soc. Biol., **1897**, p. 970.
Courmont & Nicolas, Arch. de parasitologie, T. 1, 122, **1898**.
Dassonville, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., T. 84, 576, **1907**.
De Blasi, Annali d'Ig. speriment., Vol. 18 (N. S.), 611, **1908**.
Delbanco, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 20, 477, **1896**.
Deyl, Lubarsch-Ostertags Ergebn., Bd. 3 (I), 732, **1896**.
Diena, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 43, 60, **1909**.
Dieterlen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 429, **1909**.
Donzello, Baumgartens Jahresber., Bd. 21, 570, **1905**.
Dor, Compt. rend. acad. scienc., T. 106, 1027, **1888**.
Du Cazal & Vaillard, Ann. Inst. Pasteur, T. 5, 353, **1891**.
Dunkel, Diss. Gießen, **1908**.
Eberth, Virch. Arch., Bd. 100, 15, **1885**.
— Fortschr. d. Mediz., Bd. 3, 719, **1885**.
— Virchows Arch., Bd. 103, 488, **1886**.
Eckersdorff, Arb. a. d. Inst. f. experim. Therap., Bd. 4, 61, **1908**.
Gallavielle, Compt. rend. soc. Biol., **1898**, p. 492 et 1005.
Galli-Valerio, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, 199, **1896**.
— Moderno zooiatro, **1896**.
— Arch. de parasitologie, T. 4, 288, **1901**.
— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 33, 321, **1903**.
Gilruth, Journ. of comp. pathology and therapeutics, **1902**, p. 324.
Glässer, Arch. f. Tierheilk., Bd. 35, 471 u. 582, **1909**.
Grabert, Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3, 751, **1903**.
Grancher & Ledoux-Lebard, Arch. de méd. expérim., **1889**, Nr. 2 und **1890**, Nr. 5.

GUINARD & MOREY, Compt. rend. soc. Biol., **1893**, p. 893.
HAYEM, Sémaine médicale, **1891**, p. 285.
HUTYRA & MAREK, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 3. Aufl., Bd. 2, 633 u. 635, **1910**.
KITT, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 1, 145, **1890**.
KLEIN, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 260, **1899**.
— Ebenda, Bd. 28, 111, **1900**.
KRUSE, Flügges Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 2, 452, **1896**.
KUTSCHER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 327, **1894**.
— Ebenda, Bd. 21, 156, **1896**.
LEDOUX-LEBARD, Arch. de méd. expérim., **1891**, Nr. 2.
— Ann. Inst. Pasteur, T. 11, 909, **1897**.
LEGRAIN, Le Bull. méd., **1891**, p. 1019.
LIENAUX, Ann. de méd. vét., T. 54, 297, **1905**.
LIGNIÈRES, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., **1898**, p. 193.
LUCET, Arch. de parasitologie, T. 1, 100, **1898**.
MAC CONKEY, Journ. of Hyg., Vol. 8, 335, **1908**.
MALASSEZ & VIGNAL, Ref. Fortschr. d. Mediz., Bd. 2, 71, **1884**.
MANFREDI, Ebenda, Bd. 4, 713, **1886**.
MAZZA & MENSI, Lubarsch-Ostertags Ergebn., Bd. 5, 819, **1898**.
MAZZINI, Ref. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1898**, S. 104.
MÉGNIN & MOSNY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 775, **1891**.
MUIR, Baumgartens Jahresber., Bd. 14, 544, **1898**.
NEISSER, M., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38 (Beih.), 99, **1906**.
NOACK, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1906**, S. 346.
— Diss. Bern, **1908**.
NOCARD, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., **1885**, p. 207.
— Compt. rend. soc. Biol., **1889**, p. 608.
— Bull. de la soc. centr. de méd. vét., **1893**, p. 116.
— Ann. Inst. Pasteur, T. 10, 609, **1896**.
NOCARD & LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux, 3. éd., **1903**.
NOCARD & MASSELIN, Compt. rend. soc. Biol., **1889**, p. 177.
NÖRGAARD & MOHLER, 16th. Annual Rep. of Bur. of Animal Industry, **1899**, p. 638.
NOON, Journ. of Hyg., Vol. 9, 181, **1909**.
— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 45, 388, **1910**.
NUVELOTTI, Clin. veterinaria, Vol. 17, 298.
OPPERMANN, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1905**, S. 45.
OSTERTAG, Handbuch der Fleischbeschau, 5. Aufl., **1904**, S. 568.
PANISSET, Annal. Inst. Pasteur, T. 24, 519, **1910**.
— Revue gén. de méd. vét., T. 15, 561, **1910**.
PARIETTI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 577, **1890**.
PFEIFFER, A., Ueber die bacilläre Pseudotuberkulose bei Nagetieren. Leipzig **1889**.
PLANCARD, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 501, **1893**.
PREISZ, Ebenda, Bd. 10, 568, **1891**.
— Annal. Inst. Pasteur, T. 8, 231, **1894**.
— Lubarsch-Ostertags Ergebn., Bd. 3 (I), 733, **1896**.
PREISZ & GUINARD, Journ. de méd. vét., T. 42, 563, **1891**.
PREUSSE, Arch. f. Tierheilk., Bd. 25, 217, **1899**.
REED, John Hopkins Hosp. Rep., Vol. 9, 525, **1902**.
ROSENFELD, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 642, **1901**.
SABRAZÈS, Compt. rend. soc. Biol., **1899**, p. 289.
— Annal. Inst. Pasteur, T. 16, 525, **1902**.
SÉRÈS & GUILLAUME, Revue gén. de méd. vét., T. 11, 127, **1908**.
SIMON, Compt. rend. soc. Biol., **1910** (II), p. 393.
SIVORI, Recueil de méd. vét., T. 76, 657, **1899**.
SKIBA, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1911**, S. 99.
SKSCHIVAN, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, 289, **1900**.
TARTAKOWSKY, Lubarsch-Ostertags Ergebn., Bd. 5, 685, **1898**.
TERNI, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, 199, **1896**.
T'HOEN, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 13, 423, **1902**.
TURSKI, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 7, 178 **1897**.
VALLÉE, Recueil de méd. vét., T. 5, 490, **1898**.

Vincenzi, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44, 391, **1907**.
— Ebenda, 1. Abt., Orig., Bd. 50, 2, **1909**.
Vourloud, Ebenda, 1. Abt., Orig., Bd. 45, 97, **1908**.
Woronoff & Sineff, Centralbl. f. allgem. Pathologie und pathol. Anat., Bd. 8, S. 622, **1897**.
Wrede, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 32, 526, **1902**.
Zagari, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, 208, **1890**.
Zeeb, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 13, 117, **1903**.
Zilleczky, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, 752, **1902**.
Zlatagoroff, Ebenda, 1. Abt., Orig., Bd. 37, 345, **1904**.

XIII.

Lepra

Von

J. Jadassohn
in Bern.

Mit 3 Tafeln.

Wir verstehen unter Lepra*) eine spezifische durch den Bacillus laprae bedingte Infektionskrankheit des Menschengeschlechtes.

Im Altertum hat man mit dem Worte „Lepra" unzweifelhaft sehr verschiedene Dinge bezeichnet (λεπίς = Schuppe, lap indogermanische Wurzel = Schuppen, I. Bloch) und andererseits sicher lepröse Krankheiten mit anderen Namen (z. B. Elephantiasis) benannt. Doch ist nach I. Bloch das Wort Lepra bei den Griechen das älteste für die eigentliche Lepra.

Geschichtliches.

Ueber die Geschichte der Lepra sind die Ansichten noch keineswegs abgeklärt. Ich gebe hier nur die wesentlichsten Punkte wieder.

Die ältesten Angaben liegen wohl über Aegypten vor, wo die Krankheit schon außerordentlich früh, um 1550 v. Chr. (Papyrus Ebers) beobachtet worden zu sein scheint (nach Brugschs allerdings bestrittener Meinung sogar schon 2400 Jahre a. Chr. n.). Wie weit sie zur gleichen Zeit auch in anderen Ländern ausgebreitet war, ist wohl noch nicht festgestellt. In China soll sie um das Jahr 1000 a. Chr. n. bestanden haben; ob sie in Indien schon im 14.—15. (Rig Veda Sanhita), ob erst im 4. Jahrhundert vor Christus nachzuweisen ist, scheint unentschieden zu sein. In den alten indischen Schriften werden sehr verschieden schwere Krankheiten als Lepra gedeutet. Nach Zambaco Pascha bestand sie dort schon viel früher

*) Die unzähligen Namen, welche die Lepra in den verschiedensten Sprachen erhalten hat, hier wiederzugeben, hätte keinen Zweck (cf. Ebstein). Ich gebe nur ein kurzes Verzeichnis der hauptsächlichsten Bezeichnungen: Aussatz, Miselsucht (miselleux), Maltzei (in der Rheingegend), Malatten (Belgien), Malaatheid (holländisch), Malatisott (altnorwegisch), Spedalskhed, Likpra (Norwegen), Grande Maladie, Leprosy etc. etc. Namentlich die Namen, welche die Lepra schlechtweg als „die Krankheit" u. ä. bezeichnen, beweisen, eine wie große Bedeutung ihr beigelegt wurde.

als in Aegypten. Daß die Israeliten Lepra gehabt und gekannt haben, wird kaum bezweifelt werden können. Die einen behaupten, daß sie wegen der Ausbreitung der Krankheit aus Aegypten vertrieben worden sind (Tacitus), die anderen, daß sie sich in Aegypten infiziert haben (Munroe).

Die Frage, ob der Zaraath der Bibel mit Lepra identisch ist, oder aber nur Vitiligo oder Trichophytie bedeutet oder Vitiligo und Lepra, eventuell auch andere Hautkrankheiten umfaßt, oder ob er überhaupt eine eigenartige, nicht mehr bekannte Krankheit war, ist viel diskutiert worden. Münch besonders hat zu beweisen versucht, daß Zaraath mit Lepra nichts zu tun hat. Im Gegensatz dazu zweifeln neuerdings I. Bloch, Preuss, Prokhoroff u. a. nicht daran, daß Zaraath im wesentlichen doch Lepra war. Gegen diese Auffassung hat früher und auch jüngst wieder Unna opponiert, der überhaupt nicht glaubt, daß man unter Zaraath eine bestimmte Krankheit verstehen dürfe, sondern nur „ein furchtbares Werkzeug in der Hand einer schlauen Priesterkaste", um Mißliebige auszustoßen etc.

In Persien wurden schon um das Jahr 600 a. Chr. n. Isolierungsmaßnahmen getroffen; dort nannte und nennt man noch jetzt die Krankheit „Pisagas".

In Griechenland war sie augenscheinlich schon Jahrhunderte vor Christus verbreitet (345 a. Chr. n., Aristoteles). Plinius meint, daß sie von Aegypten nach Griechenland, von dort nach Syrien und Italien kam. Die Invasion in Griechenland wird mit den persischen Feldzügen, die in Italien mit denen des Pompejus in Zusammenhang gebracht. Von anderer Seite (Zambaco Pascha) wird angenommen, daß die Phönizier die Lepra überallhin verschleppt haben (Morbus Phoenicicus).

In Italien ist sie zu Celsus' Zeiten noch relativ selten gewesen.

Von dort aus soll sie sich mit den römischen Heeren allmählich in Europa ausgebreitet haben. Im ersten und zweiten Jahrhundert unserer Zeitrechnung sei sie in Gallien, Germanien, Mysien vorhanden gewesen (Galen). Im einzelnen ist ihr Weg naturgemäß kaum zu verfolgen; doch macht es z. B. I. Bloch wahrscheinlich, daß die Einschleppung in Germanien durch von Aegypten direkt nach der Gegend von Mainz transferierte Truppen stattgefunden habe.

In den nächsten Jahrhunderten nach Christi Geburt wird die Lepra mehr oder weniger stark in ganz Europa verbreitet gewesen sein. Wie schon in früherer Zeit, so war auch damals die Ansicht von ihrer ansteckenden Natur allgemein angenommen und die Kranken wurden allseitig gemieden, ja es wurden auch schon sanitäre Bestimmungen über sie getroffen (z. B. auf den Synoden von Orléans und Lyon im 6., von den Karolingern im 8. Jahrhundert). Im 6. und 7. Jahrhundert waren schon Leproserien vorhanden, z. B. in Italien, in der Schweiz, in Verdun (im Jahre 560 [Gregor von Tours]), im 7.—10. Jahrhundert in Metz, Maastricht, im 7. Jahrhundert in St. Gallen, Bremen und Konstanz etc. (Virchow u. a.). Ja schon im 4. Jahrhundert soll ein Leprahaus in Caesarea in Kappedozien bestanden haben, und das „Lobotrophium" des hl. Zoticus in Konstantinopel soll eine Leproserie gewesen sein.

Ueber die Bedeutung, welche die Kreuzzüge für die Ausbreitung der Lepra gehabt haben, sind die Meinungen geteilt. Jedenfalls

ist sie nach VIRCHOWS Forschungen schon vorher in Europa sehr häufig gewesen. Die Kreuzzüge haben entweder zu ihrer Ausbreitung, namentlich auch in alle Schichten der Gesellschaft, oder auch nur zu ihrer intensiveren Beachtung beigetragen.

Es ist außerordentlich schwer, über die Art und die Wege der Lepraverbreitung in jenen Zeiten genauere Vorstellungen zu gewinnen. Neben der Provenienz von Griechenland und Italien kann sehr wohl auch eine solche von Spanien und Frankreich durch die Sarazenen eine große Bedeutung gehabt haben.

Jedenfalls ist es Tatsache, daß im Mittelalter die Lepra eine außerordentlich stark verbreitete und allenthalben sehr gefürchtete Krankheit gewesen ist, so auch in den nordischen Ländern vor und in dem 11. Jahrhundert (HANSEN) oder am Schluß des 12. Jahrhunderts (EHLERS).

Einige Daten über die Häufigkeit der Lepra sind nur von der Zeit an bekannt, in der die „Feld- oder Sondersiechen" in Leproserien untergebracht wurden. Bekanntlich hat die Gründung der Absonderungshäuser für die Leprösen nach manchen Angaben den Ausgangspunkt für die Spitäler überhaupt gebildet.

In Italien, in Frankreich, weiterhin in Deutschland, England, in der Schweiz, gab es eine ganze Anzahl von Leproserien, die von Klöstern und Städten etc. vor allem im 13. und 14. Jahrhundert gegründet und als St. Lazarus-, St. Jürgens-Häuser oder auch als Gutleut-Häuser etc. bezeichnet wurden. Die Zahl der Leproserien muß eine sehr große gewesen sein (wenn auch die gewöhnlich angegebene Zahl von „19000 in der Christenheit" nicht zu Recht besteht [POLOTEBNOFF]). Unter St. Louis hatte Frankreich mindestens 1500.

Die Organisation dieser Häuser und die Vorschriften, welche für ihre Insassen bestanden, waren sehr verschieden und sind uns vielfach noch im Detail bekannt. Und wenn auch die Möglichkeit besteht, daß andere Hautkranke und selbst Simulanten (LESSER) in die Leproserien aufgenommen wurden, so ist es doch wohl kaum zweifelhaft, daß diese wenigstens zum allergrößten Teile durch die Leprösen bevölkert wurden. Ihre Isolierung war aber wohl nirgends eine wirklich absolute.

Zu ihrer Pflege wurde der Orden des heiligen Lazarus gegründet, dessen Großmeister selbst ein Lepröser sein mußte. Besondere Vorschriften bestanden über die Untersuchung der Verdächtigen, die durch die Leprösen selbst resp. durch Aussatzschauer vorgenommen wurde, und über die Absonderung.

Während das 11.—15. Jahrhundert „den Höhepunkt der Epidemie" darstellen (LESSER), nahm im 15. und 16. Jahrhundert die Zahl der Leprösen sehr stark ab, so daß die Leproserien entvölkert und anderen Zwecken dienstbar gemacht wurden. Es ist wohl sicher, daß damals die Lepra auch vielfach mit Syphilis verwechselt worden ist. Im 17. Jahrhundert war sie ziemlich vollständig aus den meisten europäischen Kulturländern getilgt; sie „zog sich gewissermaßen in die peripherischen Teile Europas zurück" (LESSER). Natürlich hat auch die Frage, wodurch der Rückgang der Lepra in Europa bedingt war, die medizinischen Schriftsteller vielfach beschäftigt. Während die einen meinen, daß es in der Natur der Krankheit lag, nachdem sie die Bevölkerung durchseucht hatte, zurückzugehen,

nehmen andere an, daß es doch die zum Teil wenigstens mit großer Strenge durchgeführten Absonderungsmaßnahmen waren, welche im Laufe der Zeit und im Verein mit der Angst der Bevölkerung vor der Ansteckung zu einem fast vollständigen Aussterben in den hauptsächlichsten europäischen Kulturstaaten geführt haben. Zugleich hat naturgemäß die zunehmende Zivilisation mit der Besserung der Reinlichkeit und der allgemeinen hygienischen Bedingungen zur Abnahme der Lepra beigetragen. Wenn man berücksichtigt, daß die Krankheit in einzelnen Ländern, in denen die Absperrungsmaßregeln nicht oder weniger befolgt wurden, wie z. B. in Norwegen, bestehen blieb, daß auch noch in neuerer Zeit bei unzureichender Achtsamkeit Lepraherde sich ausbreiten, und daß in relativ kurzer Frist eine kolossale Reduktion der Erkrankungen in Norwegen, auf den Sandwichinseln etc. möglich war, so wird man mehr der letzterwähnten Ansicht zuneigen, und zwar gerade darum, weil die Kontagiosität der Lepra eine relativ geringe ist (s. unten). Vielfach wird auch die Frage erörtert, ob die Lepra bei ihrem Verschwinden Spuren hinterlassen habe in Form von bestimmten Degenerationen (die „Cagots" in Südfrankreich [cf. auch die Gaffets, Chrestiaas, Cassots, s. FAY] werden z. B. für Abkömmlinge von Leprösen gehalten) oder ob sie in abgeschwächter Form (als MORVANsche Krankheit etc.) bestehen geblieben ist.

Auch aus den außereuropäischen Ländern finden wir in der Literatur eine Anzahl von mehr oder weniger brauchbaren Angaben über das Vorkommen und die Verbreitung der Lepra; so, abgesehen von China, Indien und Persien (s. oben), auch aus Japan, wo sie über 1000 Jahre bekannt sei (DOHI, TASHIRO). Unzweifelhaft hat für die Einschleppung in außereuropäische Länder der Weltverkehr, die Kolonisation, die Importation durch die Neger, durch die chinesischen Kulis etc., eine große Rolle gespielt, wie in einzelnen Fällen mit Bestimmtheit dargetan ist. Ob die Krankheit in Amerika in der präkolumbischen Zeit bestanden hat, ist unentschieden. Die einen behaupten, speziell auf Grund von „präkolumbischen" Gräberfunden, daß, als die Spanier 1519 nach Mexiko kamen, dort die Lepra schon vorhanden war (so auch z. B. EHLERS), die anderen (z. B. POLLITZER, FEINDEL) nehmen an, daß sie erst durch die Europäer eingeschleppt wurde (cf. ASHMEAD). Nach SOLANO erwähnen die ersten Chroniken die Lepra nicht; in den wilden Tribus ist sie unbekannt. In den Vereinigten Staaten ist das erste festgestellte Datum 1775 (Florida). Die Neger scheinen die Krankheit zuerst dort eingeschleppt zu haben (POLLITZER).

Zu Beginn der Neuzeit haben nach JEANSELME vor allem drei Hauptherde bestanden: an der Westküste von Afrika, in Südchina und in Indien. Von diesen Hauptherden aus ist eine große Anzahl von sekundären entstanden: in Amerika (durch den Schwarzenhandel, dann durch die Abschaffung der Sklaverei, welche zur Invasion von Chinesen und Hindus Anlaß gab, durch die Entdeckung der Goldminen etc.), durch die Verbreitung der Neger in Westamerika, der Chinesen in Hinterindien, in Australien, im Hawaiischen Archipel etc. Die Arbeiter, welche die Europäer in den Tropen brauchen, werden oft von weither importiert und bringen die Lepra mit (so z. B. Einschleppung auf den Antillen; ebenso wirkt natürlich die freiwillige Einwanderung, EHLERS).

Die Lepra ist also von ihren am längsten bekannten Herden aus immer dem menschlichen Verkehr gefolgt; aber selbst in Ländern, in die sie eingeschleppt worden ist, hat sie diejenigen Teile der Bevölkerung zum größten Teil verschont, welche sich fern von den Eindringlingen gehalten haben. Absonderungsmaßregeln scheinen sie in ihrem Siegeszuge aufgehalten zu haben; fast überall sehen wir die Völker sie als ansteckend fürchten; so spricht also die Geschichte der Lepra dafür, daß sie eine im Prinzip kontagiöse Krankheit ist.

Auch in der bildenden Kunst und in der Literatur spielte die Lepra eine Rolle, z. B. Holbein d. Ae., Dürer, Orcagna, Masaccio; der arme Heinrich, Conrad von Würzburg etc.; doch sind die künstlerischen Darstellungen meist ziemlich uncharakteristisch (cf. Meige, Holländer, Richer).

Das medizinische Studium der Lepra hat wohl zuerst in Indien, China, Japan, speziell aber in Alexandrien begonnen (um 300 a. Chr. n. nach I. Bloch). Den griechischen und römischen ärztlichen Schriftstellern war sie wohlbekannt. Sie beschreiben sie unter sehr verschiedenen Namen (Aristoteles: Satyriasis, Morbus herculeus; Aretaeus: Leontiasis; Lucretius Celsus: Elephantiasis*); Hippokrates: Phönizische Krankheit, Leuke, Alphos, Melas?). Auch die Unterscheidung der verschiedenen Hauptformen war antiken Aerzten (Aretaeus, Archigenes) schon geläufig (I. Bloch). Besondere Bedeutung haben für die Geschichte der Lepraforschung (nach P. Richter) die arabischen oder richtiger die in arabischer Sprache schreibenden Aerzte Avicenna (Ibn Sîna) und vor allem Haly Abbas (Ali Ibn al-'Abbas), die um das Jahr 1000 lebten.

Während im Mittelalter zur Erkenntnis der Lepra wenig Neues hinzugefügt worden ist, und während im Beginn der neueren Zeit die medizinische Literatur fast ganz von ihr schwieg, haben einzelne Aerzte im 17. Jahrhundert, z. B. die Holländer Bontius und vor allem Willens ten Rhijne gute Beobachtungen geliefert (in Batavia).

Die moderne medizinische Geschichte der Lepra beginnt mit den berühmten Arbeiten von Danielssen & Boeck, welche die Krankheit nicht nur in Norwegen (Bergen), sondern auch in Kleinasien und Aegypten studierten, klinisch und anatomisch schilderten, die beiden Hauptformen beschrieben, ihre Abgrenzung von andern Krankheiten ermöglichten und die Aufmerksamkeit der Dermatologen (Hebra) und der pathologischen Anatomen (Virchow) auf sie lenkten. Der genauen Bearbeitung der Klinik (Knoten- und Nervenlepra) und der Anatomie durch die genannten und manche andere Autoren folgten Diskussionen über die Aetiologie der Lepra (Nahrungsmittel, Heredität etc.), die auch dann noch nicht aufhörten, als im Jahre 1873 Armauer Hansen**) Stäbchen in den Knoten der Lepra beschrieb, die er in ungefärbten und mit Osmiumsäure be-

*) Nach I. Bloch ist die Lepra Arabum die Lepra, die Lepra Graecorum eine schuppende Krankheit. Der Name Elephantiasis für die Lepra des Herodot, die Satyriasis des Aristoteles soll nach Bloch erst von Indien in die griechische Literatur gekommen sein.

**) Der berühmte Forscher ist während der Drucklegung dieses Beitrages gestorben. Seine Verdienste um die Lepra und ganz besonders um ihre Bekämpfung können nicht hoch genug bewertet werden.

handelten Präparaten gesehen hatte. Die Entdeckung Hansens vermochte sich aber Anerkennung und Beachtung nicht zu verschaffen, und erst als durch Weigert und Robert Koch die modernen Untersuchungsmethoden der Bakterien begründet waren, vermochte Albert Neisser (1879) den unanfechtbaren Beweis zu liefern, daß sich in den Knoten der tuberösen Lepra in ungeheuren Massen Bacillen fanden, welche mit denjenigen der Tuberkulose eine sehr große Aehnlichkeit hatten. Zwar gelang ihre Kultivierung und ihre Uebertragung auf Tiere nicht in überzeugender Weise, aber doch war schon die außergewöhnlich große Zahl der Bakterien in den knotigen Krankheitsprodukten und die Regelmäßigkeit, mit der sich bei ihr die Befunde wiederholten, sowie die Tatsache, daß Bacillen und pathologisch-anatomische Veränderungen in innigstem Konnex standen, ausreichend, um den Leprabacillen sehr schnell und allgemein die Anerkennung als Erreger der Krankheit zu verschaffen. Der Nachweis der gleichen Bacillen, wenn auch meist in minimaler Zahl, bei der sogenannten Nervenlepra (s. unten) erhöhte noch die Wahrscheinlichkeit ihrer pathogenen Bedeutung, so daß an dieser ernsthafte Zweifel kaum mehr ausgesprochen wurden. Seither haben die Untersuchungen einer großen Reihe von Forschern, unter denen ich außer den Genannten Leloir, Arning, Zambaco Pascha, Babes, Ehlers, Jeanselme, Unna erwähne, unsere wissenschaftlichen Kenntnisse über die Lepra wesentlich vermehrt.

Manche andere Umstände führten dazu, daß der Lepra in den letzten beiden Jahrzehnten des vorigen und in dem ersten dieses Jahrhunderts eine immer größere Beachtung geschenkt wurde. Das erhöhte Interesse an allen Infektionskrankheiten, das durch die rapide Entwickelung der Bakteriologie allenthalben erweckt wurde, der immer zunehmende internationale Verkehr, durch den die Kenntnisse und das Studium der exotischen Krankheiten sich schnell und mächtig entwickelten, die durch die klinischen Studien Danielssens & Boecks ermöglichte Erkenntnis einzelner Herde von Lepra in Europa, die Fortschritte der Dermatologie, welche sich sehr bald auch der Lepra als eines für sie neuen Forschungszweiges bemächtigte, und in gleichem Sinne auch die Untersuchungen der Neurologen, das humane und das nationalökonomische Interesse der europäischen Staaten, welche in ihren Kolonien die Lepra als einen der Hauptfeinde der Volksgesundheit kennen lernten, und endlich die Erkenntnis, daß auch in Europa dieser Feind noch keineswegs definitiv überwunden war, daß neue Herde von Lepra entdeckt wurden, ja auch noch entstanden (wie in Frankreich, in Ostpreußen, in der Schweiz) — all das und manches andere führte dazu, daß Aerzte und Verwaltungsbehörden den Kampf gegen die fast sagenhaft gewordene Krankheit zugleich mit ihrem intensiveren Studium aufnahmen.

Einen glänzenden äußeren Ausdruck fanden diese Bestrebungen in der im Jahre 1897 durch das Deutsche Reich nach Berlin berufenen internationalen Leprakonferenz, an welcher fast alle Lepraforscher der Welt teilnahmen. In den Verhandlungen dieser Konferenz sind nicht bloß die Früchte alter und neuer Studien auf allen Gebieten der Lepraforschung zusammengetragen, sondern aus den Debatten ergaben sich auch praktisch außerordentlich wichtige Schlußfolgerungen. Denn in den Diskussionen wurde die Kontagiosität der Lepra im Prinzip anerkannt und damit für ihre Prophy-

laxe — nach dem Beispiel Norwegens — den Behörden die wichtigsten Fingerzeige gegeben. Es ist denn auch im wesentlichen als eine Folge dieser Konferenz anzusehen, daß die sanitäre Gesetzgebung sich intensiver, als es seit dem Mittelalter je geschehen war, der Lepra annahm, und speziell in Deutschland ein Lepragesetz ediert wurde. Seither besteht auch ein eigenes internationales Archiv, „Lepra", welches das Gesamtgebiet in Originalartikeln und Referaten bearbeitet.

Eine zweite internationale Leprakonferenz fand im Jahre 1909 in Bergen unter dem Vorsitz Armauer Hansens statt. Sie hat das wissenschaftliche Material der ersten Konferenz ergänzt und manches Neue gebracht, zugleich aber auch dargetan, wie viel wissenschaftlich und vor allem auch auf dem Gebiete der Lepraprophylaxe noch zu tun übrig bleibt.

Geographisches.

Bei der kurzen Darstellung der Ausbreitung der Lepra, die ich im folgenden gebe, stütze ich mich wesentlich auf die Daten, welche bei der I. und II. Leprakonferenz und beim internationalen Dermatologenkongreß in Berlin (1904) von den Vertretern der verschiedenen Länder gegeben und im Archiv „Lepra" durch sehr zahlreiche Berichte bis zum Jahre 1910 ergänzt worden sind, sowie auf eine Anzahl Berichte in anderen Journalen. Oft weichen die Angaben über dasselbe Land nicht unwesentlich voneinander ab. Die Statistiken sind notwendigerweise vielfach fehlerhaft. Eine zusammenfassende Darstellung wurde von Ehlers & Verdier bei der zweiten Konferenz gegeben *).

Man kann auch jetzt noch und jetzt erst recht mit Babes den Satz voranstellen, daß die Lepra „auch heute noch fast überall verbreitet ist". Die von Rakotobé gemachte Angabe, daß ungefähr eine Million Lepröser auf der Erde lebe, ist natürlich ebenso hypothetisch wie die Taxation Dyers auf zwei Millionen. Wie weit es Gegenden gibt, die nie von der Krankheit ergriffen waren, muß dahingestellt bleiben. Im Prinzip muß man überall, besonders aber in den meisten Ländern Europas und Nordamerikas, unterscheiden: einmal Herde von Lepra, welche augenscheinlich von alten Zeiten her bestehen (so an der Westküste Norwegens, wahrscheinlich in Spanien und im griechischen Archipel), solche, bei denen es nicht mehr zu entscheiden ist, ob sie Reste der alten Lepra oder vor kürzerer oder längerer Zeit durch Einschleppung neu entstanden sind (z. B. an der Riviera, in der Bretagne etc.) und solche, bei denen das letztere sicher der Fall ist (Ostpreußen); und auf der anderen Seite einzelne Leprakranke, welche aus Lepraländern zum ersten Mal nach Europa kommen oder in ihre Heimat zurückkehren, manchmal, um Behandlung zu finden, manchmal ohne zu wissen, daß sie leprös sind, manchmal nur, um in der Heimat zu sterben etc. Diese isolierten Fälle sind namentlich häufig in Ländern, welche mit Lepra verseuchte Kolonien haben, aber auch an Zentren der medizinischen Wissenschaft.

---

*) Ich verweise ferner auf die ausführliche Darstellung Jeanselmes im Traité d'hygiène 1911, die mir leider erst nach Drucklegung meines Manuskripts bekannt geworden ist.

In Deutschland gibt es einen Herd in den Kreisen Memel und Heydekrug, der auf Importation von Rußland aus zurückgeführt wird (der erste Fall 1848). Im ganzen wurden in den Jahren 1848—1908 78 Fälle konstatiert (69 tuberöse resp. gemischte, 8 maculo-anästhetische). 1908 lebten noch 16 aus dieser Endemie. Die Zahl der Patienten ist zurückgegangen, aber es sind doch immer noch vereinzelte neue Fälle aufgetreten. Zur Isolierung der Kranken wurde eine Leproserie bei Memel gegründet. Außerdem finden sich in Deutschland mehrfach noch isolierte Kranke, so vor allem in Hamburg, Berlin etc., die zur ärztlichen Behandlung gekommen sind, ferner außerhalb Europas oder in Rußland angesteckte Deutsche, gelegentlich auch ein Fall, der anscheinend in Deutschland entstanden, aber doch auf Ansteckung im Ausland zurückzuführen ist (wie der Klingmüllers in Oberschlesien); ganz vereinzelt ist auch einmal eine Ansteckung im Inland von einem anderen im Ausland infizierten Leprösen aus erfolgt (wie Wolfs Fall im Elsaß). Im ganzen waren in den Jahren 1900—1908 zwischen 24 und 37 Leprafälle pro Jahr vorhanden (Kirchner). Seit 1904 besteht ein sehr strenges Lepragesetz.

In Oesterreich-Ungarn gibt es einmal natürlich importierte Fälle (Wien); gelegentlich sind solche in Tirol (Rille, Merk) und in Ungarn (Schwimmer) beobachtet worden. Bei einzelnen Kranken war die Infektionsquelle nicht zu eruieren (Tirol, Galizien, Transsylvanien [wohl aus Rumänien eingeschleppt], Ungarn, cf. Nekam). Viel wichtiger aber ist der Herd in Bosnien und der Herzegowina, den J. Neumann, Glück, in jüngster Zeit auch Kobler bearbeitet haben. Es lebten nach Koblers Bericht (1909) 136 Lepröse (ungefähr 1:13837 Einwohner). Der Prozentsatz war unter den Mohamedanern größer als unter den beiden christlichen Konfessionen; die Spaniolen (spanische Juden) sind ganz verschont geblieben. Im Vergleich mit früheren Berichten ist die Zunahme in letzter Zeit eine geringere geworden. Die Krankheit kommt meist auf dem Lande vor. Die Frauen sind relativ selten erkrankt (oder als krank erkannt!). Die Form der Krankheit ist in 40,5 Proz. der Fälle tuberös, in 33,75 Proz. maculo-anästhetisch, in 24,28 Proz. gemischt. Einzelne Bezirke sind leprafrei geworden. In Dalmatien gibt es nur ganz wenige, wohl aus der Türkei und Montenegro eingeschleppte Fälle.

In der Schweiz habe ich 1898 einen Herd in einigen Bergdörfern im Wallis entdeckt und 1906 publiziert. Es sollen dort seit etwa 100 Jahren einzelne Lepröse vorhanden sein. Medizinisch sicher konstatiert von 6, von denen 2 gestorben sind. Trotz recht ungünstiger Verhältnisse und ausschließlich tuberöser Formen hat eine größere Ausbreitung noch nicht stattgefunden. Zwei Fälle sind jetzt abseits von dem ursprünglichen Herd vorhanden. Die Provenienz des Herdes ist unbekannt. Außerdem gibt es in der Schweiz natürlich auch aus dem Ausland importierte Fälle, was bei der starken Auswanderung der Schweizer, von denen viele immer wieder in ihre Heimat zurückkehren, ganz natürlich ist. Ich habe hier seit 1896 außer den Walliser Fällen 15 Lepröse gesehen (zur Hälfte Ausländer), sonst wurde seit 1878 über ca. 13 Fälle berichtet. Gesetzliche Bestimmungen bestehen ebensowenig wie in Oesterreich-Ungarn.

In Frankreich hat Zambaco Pascha einen viel diskutierten Herd in der Bretagne aufgefunden, der nach ihm ein Ueberbleibsel

alter Lepra ist, nach EHLERS wohl auf Importation durch isländische Fischer beruht. Ein zweiter Herd besteht in Guingamp (ungefähr 15 Fälle [HALLOPEAU & ROY]). Ein dritter sehr alter Herd ist in den Seealpen und in Var (ungefähr im ganzen 60 Fälle). Ganz vereinzelte, anscheinend autochthone Fälle fand MILIAN im Departement Cantal (Arrondissement Mauriac). Importierte Fälle gibt es in Paris nach JEANSELME 160—200. Ungefähr 10 sind immer im Hôpital St. Louis vorhanden. Unter 61 Kranken, die JEANSELME jüngst untersuchen konnte, waren 38 „offene" und davon nur 26 hospitalisiert. Ferner sind einzelne Lepröse relativ häufig in Bordeaux, in Marseille etc.

In Belgien und England gibt es nur importierte Fälle, am meisten natürlich in London.

In Holland sind innerhalb 10 Jahren 40 Fälle beobachtet worden (darunter zwei in Holland entstandene, MENDÈS DA COSTA, HATGA).

Von den skandinavischen Ländern ist Dänemark, abgesehen von spärlichen, aus den Antillen importierten Fällen, von denen EHLERS 3 erwähnt, schon lange frei.

In Schweden waren im Mittelalter wenigstens 20, meist wohl kleine Leproserien vorhanden. Die Lepra war aber am Beginn der neueren Zeit nicht ausgerottet, sondern bestand weiter. Seit 1856 finden sich einzelne statistische Angaben, seit 1898 spezielle Bestimmungen über die Lepra, welche die Isolierung in Jarfsö oder die regelmäßige Ueberwachung anordnen. Die Zahl der Kranken hat seit den 70er Jahren (160) abgenommen; sie betrug 1907: 89. Die beiden Hauptherde sind in Helsingland und Dalecarlia (SEDERHOLM).

Eine besondere Bedeutung nach jeder Richtung hat Norwegen für die Lepra gewonnen. Nach HANSEN muß sie dort schon im 11. Jahrhundert stark ausgebreitet gewesen sein (von den alten norwegischen Wikingern vor dem Jahre 1000 importiert?). Aussatzspitäler wurden schon sehr früh gegründet (Bergen). Lepröse in beträchtlicher Zahl waren immer vorhanden; in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erregte ihre Zunahme großes Interesse. Die Arbeiten von DANIELSSEN und BOECK und später von HANSEN fanden allgemeine Beachtung. 1836 zählte man 650, 1856 2079 Lepröse; von 1860 an erfolgte eine Abnahme und 1907 waren es nur noch 438. 1877 und 1885 erschienen gesetzliche Bestimmungen über die Isolierung, welche als das wichtigste Moment für die Verminderung der Zahl der Leprösen angesehen werden müssen. Die Abnahme trat in den verschiedenen Distrikten je nach der Intensität der Isolierung verschieden schnell ein. Die Krankheit ist am häufigsten auf den Inseln und an den Meerbusen. Die Zahlen variierten in den verschiedenen Bezirken 1856 zwischen 0 und 25 Prom., jetzt sind es fast überall nur 1 Prom. oder noch weniger (HANSEN). Außer in den eigentlichen Lepradistrikten sind aber in letzter Zeit auch in Christiania vereinzelte (4) Fälle zur Beobachtung gekommen (GRÖN).

In Island ist die Lepra unzweifelhaft sehr früh endemisch geworden (Ende des 12. Jahrhunderts? EHLERS; oder sogar viel früher? HANSEN); auch Leproserien wurden zeitig gegründet. Im 16. und 17. Jahrhundert breitete sich die Krankheit aus. 1894 und 1895 bereiste EHLERS die Insel und stellte fest, daß etwa 200 Fälle

(besonders im Südwesten; Ort der Einschleppung?) vorhanden waren. 1898 wurde ein Lepragesetz angenommen. 1907 waren 98 Fälle bekannt (also eine Abnahme um fast die Hälfte in 10 Jahren). Wie in den andern skandinavischen Ländern überwiegen die tuberösen Formen (Bjarnhjedinsson).

In Rußland sind seit langer Zeit zahlreiche Lepraherde vorhanden, besonders in den Ostseeprovinzen und den Gouvernements am Schwarzen und Asowschen Meer. Im Südosten nannte man die Krankheit nach der Krim. An der Don- und der Wolgamündung war sie schon im Beginn des 19. Jahrhunderts konstatiert (von Kleinasien eingeschleppt?) und hat dann fast den ganzen Süden des Zarenreiches invadiert. Ob sie in den Ostseeprovinzen von alters her besteht oder später aus Norwegen eingeschleppt ist, steht dahin. Jedenfalls hat sie sich auch von dort aus nach den verschiedensten Richtungen verbreitet. In Riga soll sie jetzt in Abnahme begriffen sein, da man dort, wie auch sonst in den Ostseeprovinzen, den Kampf energischer gegen sie aufgenommen hat. Im ganzen sollen nach Alexandrowskij 1908 2230 Lepröse in Rußland gezählt sein, von denen 1065 in Leproserien und Asylen untergebracht waren; es bestanden 22 solcher Anstalten. In den baltischen Provinzen betrug die Zahl etwa 1000 (Prissmann 1904).

In Finland wird ein Leprahospital (St. Jörans) schon 1355 erwähnt. Später wurden noch mehrere errichtet. Von 1893 bis 1904 stieg die Zahl der Leprösen von 31 auf 95. 1908 waren 87 (2,89 : 100 000) vorhanden.

In allen europäischen Mittelmeerländern findet sich endemische Lepra. Genaue statistische Angaben aber gibt es fast nirgends.

In Spanien wurde man nach der — wohl nur unvollkommenen — Austilgung im Mittelalter in der Mitte des 18. Jahrhunderts auf die Lepra wieder aufmerksam. 1878 zählte (?) man 521 Kranke, 1904 522. Olavide schätzte ihre Zahl auf 1000—1500. Die drei Hauptherde sind in Galizien, Valencia und Andalusien; aber auch sonst gibt es einzelne Fälle und kleine Herde (z. B. in Pastrana und Blanes). Ein 1878 erlassenes recht vernünftiges Dekret ist unwirksam geblieben. In Malaga, Granada, Sevilla bestehen Spezialhospitäler (Tello, Palhon).

Ganz unhaltbar sind auch die Zustände in Portugal. Die Leprameldung ist obligatorisch, wird aber nicht ausgeübt. Es gibt keine Statistik, die Leprösen zirkulieren frei, selbst die in den Spitälern von Lissabon und Coimbra aufgenommenen. Falcao fand 1897 460 Fälle, glaubt aber, daß ihre Zahl viel größer ist.

In Italien wird ebenfalls das Fehlen einer zuverlässigen Statistik beklagt. Hier sind neben den Herden autochthoner Lepra unzweifelhaft auch relativ zahlreiche eingeschleppte Fälle (speziell z. B. aus Brasilien) vorhanden. Aber aus den vorliegenden Notizen ist es nicht möglich, sich immer Klarheit zu verschaffen, wie weit es sich um autochthone oder importierte Lepra handelt. Aus den Berichten von Pellizzari, Mantegazza und Bordoni-Uffreduzzi ergibt sich in aller Kürze etwa folgendes: Die einzige Leproserie findet sich in San Remo*). In Piemont, in Ligurien, in der Lombardei, Venezien,

*) Doch weiß ich aus einer persönlichen Mitteilung, daß ein Besucher jüngst dort keinen Leprösen fand.

Emilia sind Fälle beobachtet worden (zum Teil jedenfalls eingewanderte). In Livorno, Pesaro-Urbino, Bari, Cosenza, Lecce, Reggio, Neapel etc. gibt es teils einzelne Fälle, teils kleine Gruppen. Der bedeutendste Herd des italienischen Kontinents ist Comacchio (FERRARA) mit 20 Fällen. Von den italienischen Inseln ist auf Elba eine kleine Zahl von Fällen vorhanden gewesen. In Sardinien hat MANTEGAZZA 1902 43, 1904 noch weitere 15 Kranke festgestellt (im ganzen mit Abzug der Gestorbenen 1904 = 51, 1909 = 50, darunter viele maculo-anästhetische und gemischte). In Sizilien sollen 1904 77 Fälle vorhanden gewesen sein (besonders an der Küste viele tuberöse Formen etc.). Die Lepra der Insel Malta (ungefähr 100 Fälle) hat eine besondere Bedeutung für die Infektion von Algier (cf. auch CASTORINA) gewonnen.

Auf der Balkanhalbinsel finden wir offizielle Angaben: In Rumänien 1908 = 338 (BABES), Serbien 1898 = 3, Bulgarien 1909 etwas mehr als 10 Fälle, Montenegro 1897 ca. 100 Fälle.

In der Türkei und in Griechenland gibt es keine brauchbaren Statistiken. In Konstantinopel schätzte v. DÜHRING die Zahl der Leprösen 1897 auf 5—600 (besonders viele Spaniolen). In Griechenland sollen wenigstens 400 Fälle vorhanden sein; auch auf den griechischen Inseln ist die Krankheit konstatiert worden, speziell auf Kephalonien und Korfu. Auf Kreta haben EHLERS & CAHNHEIM 1900 378 Lepröse gesehen.

Noch kürzer will ich mich in bezug auf die außereuropäischen Länder fassen.

In **Asien** ist die Lepra außerordentlich verbreitet. In der asiatischen Türkei sind wohl überall Lepröse, so in Kleinasien (1:1000, v. DÜRING), Syrien, Palästina, besonders Jerusalem (2—800 Fälle). Auf den Inseln Cypern (1900: 112 Lepröse in der Leproserie), Samos, Chios ist die Krankheit vorhanden. In Arabien findet man unter den Beduinen und Pilgern Lepröse (VAUME berichtete von 4000 in Djeddah?).

In Persien, wo die Lepra seit undenklichen Zeiten bestehen soll, ist der Hauptherd im Nordwesten (LÖW); aber auch im Nordosten und Osten ist sie vorhanden (FEISTMANTEL). Es gibt zwei Leproserien. Am persischen Golf sollen überall Lepröse sein (MOREAU). Auch die Nachbarländer Persiens (Kubangebiet, Transkaspien, Kurdistan, Afghanistan, Transkaukasien [Tartaren], Bukhara etc.) sind infiziert [Transkaspien 1,9 bis 4,5:100000, SCHABLIOWSKY]. Bei der Ausbreitung spielten augenscheinlich die Karawanenstraßen eine Hauptrolle; Fischer und Schiffer sind besonders betroffen (FEISTMANTEL). Auch im Uralschen Kosakenheer sind Fälle vorhanden (GORBAZEWITZ). Genauer erforscht ist die Lepra in den südlichen Ländern Asiens.

In Britisch Indien hatte man 1891 1:2000, 1891—1900 1:3000 Lepröse gezählt (in einzelnen Bezirken bis 3,6:1000). Der westliche Teil Indiens ist am stärksten befallen. Die Seeküste und die Flußufer sind nicht bevorzugt, sondern besonders bestimmte hügelige Provinzen des Inlands (Indische Kommission). Die Regierung hat Lepragesetze erlassen, es wurden Asyle eingerichtet etc. Eine Abnahme wird in den letzten drei Jahrzehnten berichtet (BAILEY). (JEANSELME betont, daß die Zahl 97340 [1901] sicher zu klein ist — nur ulzeröse Fälle gemeldet, viel zu wenig Frauen.) Auf Ceylon waren 1903 auf 3,34 Millionen Einwohner 589, zuletzt 479 Fälle.

In dem französischen Pondichéry waren 1904 1,72 Prom. Lepröse (in Chandarnagor 1899 6:22000).

Auf Malakka sind zahlreiche Lepröse und zwei Leproserien.

In Hinterindien sind die Kolonien Frankreichs, über welche die französischen Autoren zahlreiche Berichte gegeben haben, sehr verseucht. Es existiert nach JEANSELME nur eine einzige wirkliche Leproserie (auf der Insel Culao-Rong). Die nach EHLERS als zu gering anzusehenden Zahlen KERMORGANTS (1906) sind: Tonkin 3000, Annam 2500, Cochinchina 3000 (COGNAC und

Mougeot 4000—4500), Kambodscha 1500 (seit den ältesten Zeiten! in manchen Dörfern alle Familien infiziert, Angier). Die französischen Aerzte sind der Ueberzeugung, daß die Lepra vielfach noch in Zunahme begriffen ist. Infektionen von Europäern sind nicht selten. Je dichter die Bevölkerung, um so häufiger auch die Lepra. Jeanselme schätzt die Zahl der Leprösen in Indo-China auf 12—15 000. In Siam ist die Lepra sehr verschieden verbreitet, im siamesischen Laos ist sie seltener, sehr häufig aber im Gebiet des Menam (in Bangkok 1:5—600).

Von den vier großen Sundainseln ist Java schon längst (1657) als Lepraherd bekannt. 1902 gab es nach offizieller Statistik 4443 Fälle (= 1:2000), besonders in den östlichen Teilen. Borneo und Celebes sind wenig, Sumatra ziemlich stark verseucht (1902: 658 Fälle offiziell gemeldet [Niederländisch-Indien: 11 000 nach Jeanselme]). Von den kleinen Sundainseln sind Bali und Lombok besonders infiziert. Auch auf den Molukken ist Lepra vorhanden; speziell auf den Oeliaser-Inseln ist seit der Freilassung der Leprösen (1865) die Zahl wieder gestiegen (Wijchgel). Auf den Philippinen, wo gegen die Lepra zur Zeit der spanischen Herrschaft nichts getan wurde, gab es 1906 3494 Fälle, 1909 (nach — nicht gewaltsamer — Isolierung auf der Insel Culion) 2241 Fälle. Die Jahresmorbidität ist um 57 Proz. gesunken; früher pro Jahr 700, 1908 nur ungefähr 300 neue Fälle (Heiser).

In Japan war die Lepra um das Jahr 700 p. Chr. schon stark verbreitet (Kitasato). Sie kommt wesentlich in den warmen und gemäßigten Teilen vor, aber auch da noch in sehr verschiedener Häufigkeit in den verschiedenen Gegenden (zwischen 2,4 [Yeso] und 15,4 [Liukin] pro 10 000). Die Zahlenangaben schwanken natürlich sehr. Während nach Ehlers die offiziellen Statistiken für 1905 40 000 Lepröse angaben und Kitasato für 1906 23 815 angibt, schätzte Dohi ihre Zahl auf mehr als 100 000. Die maculo-anästhetische Form überwiegt. Es sterben nach Kitasato jährlich 0,2—0,24 Proz. an Lepra. Die Krankheit zeigt sich auch in Japan als eine solche der „Hausgenossenschaft“.

In China, wo die Lepra schon im Jahre 551 v. Chr. bekannt war (Kitasato), ist ebenfalls der südliche Teil stärker befallen, als der nördliche, wenngleich auch dort zwar keine Herde vorhanden sind, aber viele isolierte Fälle vorkommen (z. B. Peking; in Shantung selbst bis 1:1000 nach Maxwell). Im Süden ist besonders groß die Ausbreitung auf der Insel Formosa (1 Proz. nach Römer); auch im südlichen Yünnan, auf Hongkong, in der Provinz Kwan-Toung sind sehr viele Lepröse. Leproserien wurden in China und Japan von der „Mission für die Leprösen des Ostens“ gegründet. Die chinesische Lepra hat eine besondere Bedeutung auch dadurch, daß sie durch die Kulis in verschiedene Länder verbreitet worden ist und noch verbreitet werden kann.

In Zentralasien ist Lepra in Tibet, Kashmir, Turkestan beobachtet worden. Im Hügelland des westlichen Himalaya soll sie stark verbreitet sein (Bayley). Nähere Angaben sind kaum vorhanden. Im Nordosten Asiens ist Kamtschatka verseucht. Die Küstenstrecke soll sonst frei sein, dagegen sind im Jakutengebiet, besonders im Wilniskischen Kreise (nicht unter den Tungusen) nach v. Bergmann, in den Kreisen Jakutsk, Wolgoda, Irkutsk und noch mehr in Ochotsk Lepröse (Babes).

Afrika. Die Lepra ist auch in Afrika sehr verbreitet, und zwar sowohl in den längst im Weltverkehr stehenden Ländern als auch in den jungen Kolonien.

Wenn wir mit Ehlers im Nordwesten beginnen, so ist in Marokko die Lepra von alters her bekannt und auch jetzt noch häufig (Leproserien, aber sehr viele ambulante Kranke). In Algier ist die autochthone Lepra seltener, als die speziell von Spanien und Malta aus eingeschleppte (1897—1909 70 importierte, 39 autochthone Fälle [Raymond, Gémy). In den Tälern des Atlas, in Biskra, Kabylien, in der Sahara kommen einzelne Fälle vor (Brault, Legrain). In Algier gibt es ein Lepragesetz. In Tunis ist ebenfalls die Lepra wenig verbreitet (Nicolle und Bastide ca. 60, Ehlers ca. 100 Fälle, meist nahe der Küste und auch auf der Insel Djerba); sie wird speziell von Malta aus eingeschleppt. Das gleiche scheint für Tripolis zu gelten.

In Aegypten, dem alten Lepraland, kommt die Lepra besonders am Delta und an den Ufern des Nils vor. Die Fellahs sind oft erkrankt. Die Zahl ist nicht bekannt (1903: 2204 Fälle gezählt [Engel]; aber wohl über 6000?). Europäer seien noch nie angesteckt worden. Die anästhetischen Formen

wiegen vor (1,0:0,6, ENGEL). In Abessinien ist die Lepra reichlich vorhanden (1000:50000 in der Hauptstadt Addis Abeba).

In Deutsch-Ostafrika kommt die Lepra im Innern und an der Küste vor (an der letzteren etwa 200 Fälle). In Bagamoyo und Noro sind Leproserien errichtet, in Langenburg 7 Lepradörfer (KIRCHNER), in Iringa zwei Lepraheime, in Kilwa eines. Besonders häufig soll die Krankheit am Nordende des Nyassasees sein (KUHN). In Zanzibar (und auf der Insel Mombasa) ist sie anscheinend seltener als in Abessinien (ca. 200 Fälle).

In Mozambique (Portugiesisch-Ostafrika) ist die Lepra besonders im Süden verbreitet (Leproserie und Lepradorf). In Englisch Süd- und Südzentralafrika sind wohl überall Lepröse vorhanden, zum Teil in großer Zahl. Wir haben einige Nachrichten von Sululand und Natal (Isolierung [seit 1903] von ungefähr 80 Fällen; angeblich langsam zunehmend), genauere über das Kap. Dort waren in der eigentlichen Kapkolonie und in den „native territories" 1908 606 Lepröse registriert (MACKAY), viele aber nicht eingeschrieben. Die anästhetische Form überwiegt wesentlich. In den beiden Leproserien von Robben-Island und Emjanyana befanden sich 1906 1124 Patienten. In Transval ist eine Leproserie in Prätoria (1907: 402 Patienten). In der Orangefluß-Kolonie waren 145, in Rhodesia etwa 113, im Basutoland (LONG [1910]) 1:700. Von manchen Stellen wird eine Zunahme der Lepra berichtet. Besonders in der eigentlichen Kolonie sind auch relativ zahlreiche Weiße befallen. Von 1892—1908 wurden 223 frische Fälle unter Europäern bekannt. In der ganzen Kapkolonie glaubt GEORGY 1908 mindestens 2660 Lepröse (nur 1756 in Asylen) annehmen zu können. Im Nyassaland soll die Frequenz der Lepra etwa 1:1000 betragen (HEARSEY, HOWARD). Ob die Hottentotten das Kapland infiziert oder die Krankheit dort erworben haben, ist eine von IMPEY und HUTCHINSON diskutierte Streitfrage.

In Deutsch-Südwestafrika soll Lepra nicht vorhanden sein (KIRCHNER). In Angola und Benguela (portugiesisch) scheint sie zuzunehmen. Auffallend ist, daß trotz frischer Importation die anästhetische Form häufiger ist (WELLMANN). Im französischen Kongo ist Lepra konstatiert, doch habe ich genauere Angaben über ihre Ausbreitung nicht gefunden. In Kamerun ist sie bei vielen Stämmen bekannt, so in Duala, Kribis und Viktoria (ZIEMANN, KIRCHNER), 4 Prom. bei den Yambassis (HABERER), 25 Proz. bei den Arbeitern in Banyang (ZIEMANN). KÜLZ nimmt in Südkamerun 2—4 Proz. Lepröse an. ZIEMANN hat betont, daß abgeschlossene Bergdörfer Kameruns wenig oder gar keine Lepra haben, während die Zahl an der Karawanenstraße bis zu 25 Proz. ansteigt. Im Janadebezirk sah KUHN in jedem 10. Hause einen Leprösen. Ueberall wiegt die maculo-anästhetische Form vor. Mischformen sind nicht sehr häufig. In Dahomey (französisch) ist die Lepra (durch strenge Maßnahmen der Könige) selten geworden. In Hoch-Dahomey aber und am Niger soll sie häufig sein (BROCHARD). Im deutschen Togo ist sie sehr verbreitet, und zwar fast nur die tuberöse Form (frisch eingeschleppt?). WENDLAND schätzt die Zahl der Leprösen auf 1,3—1,5 Proz. Ein Lepradorf wurde bei Bagida angelegt (KRÜGER). An der Goldküste (englisch) nimmt die Lepra eher ab. An der Elfenbeinküste, Französisch-Guinea und Nigeria ist sie überall und wohl schon sehr lange vorhanden, im Senegal scheint sie sogar recht häufig zu sein, selbst in der Hauptstadt St. Louis. Von den bisher noch nicht erwähnten inneren Teilen Afrikas ist der belgische Kongostaat infiziert, aber über die Stärke der Ausbreitung wissen wir nichts (CAMPENHOUT). Ebenso ist im englisch-ägyptischen Sudan (TONKIN) und im französischen Sudan (KERMORGANT) die Lepra mehr oder weniger stark verbreitet (z. B. in Segon mindestens 3 Prom.). Von den im indischen Ozean gelegenen afrikanischen Inseln ist Madagaskar von alters her als Lepraherd bekannt und es gab Leproserien. Zurzeit sind offiziell 8480 Lepröse bekannt, von denen 3299 interniert sind („colonies agricoles"). In Tananariva sind mehr als 1200 Lepröse auf 500000 Einwohner, die Hälfte in Lepraheimen, die Hälfte überwacht (LAMOUREUX). Ebenso sind die Comoren und die Insel Réunion seit lange infiziert (kleines Lepradorf auf Anjouan [Comoren]; in Anticabe 789 Lepröse in einem Leprahaus, Leproserie auf Mayotte und bei St. Denis auf Réunion). Im atlandischen Ozean ist Madeira ein alter Herd. Die Zahl der Kranken geht stark zurück (GOLDSCHMIDT; Leproserie auf Funchal). Auf den kanarischen Inseln, speziell auf Teneriffa und auf St. Helena, gibt es Lepröse.

Nordamerika. Aus den Vereinigten Staaten haben wir statistische Angaben von 1909 (Brinckerhoff). Die Zahl der offiziell gemeldeten Kranken betrug 146 (die „Territories“ und „Dependencies“ werden a. a. O. erwähnt), am größten ist sie in Louisiana (50, d.h. 3,84:100000), dann kommen California, Florida (je 20), Minnesota (16), Texas (15), Massachusetts (11), Süd-Carolina (5). In den 8 anderen Staaten sind zwischen 1 und 4 Fällen. Alle diese Zahlen sind aber wohl zu klein. Pollitzer nimmt 1910 mit Hitt 530 Fälle an; in Louisiana, wo das einzige Lepraasyl der Vereinigten Staaten besteht (Dyer), wohl 300 Fälle. Eine besonders sorgfältig aufgenommene Leprastatistik ergab 1901 278 Fälle (Ashmead taxiert die Zahl der Leprösen in den U.St.A. auf 3000!). Während die Krankheit an der Küste des Atlantischen und des Stillen Ozeans wohl nur eingeschleppt ist, ist sie an der Golfküste (Florida, Louisiana und Texas) als endemisch zu betrachten. Die Fälle in Minnesota, Wisconsin und Nord-Dakota sind ursprünglich wohl von Norwegen, Schweden und Island aus importiert. Diese Herde scheinen zurückzugehen. Speziell durch die Einwanderung der Chinesen finden sich Fälle in allen größeren Städten (Boston, New York, Philadelphia etc., Pollitzer). Eine besondere Gefahr stellt die Einschleppung von China aus für Kalifornien, die von den Bahama-Inseln (Penrose) für Florida dar. Die meisten Staaten haben Melde- und Isolierungsbestimmungen über die Lepra. In Kanada gibt es einige (etwa 20) Lepröse (Lepra-Heim in Tracadie). Alaska ist frei, ebenso Grönland, wie Ehlers speziell betont. Von den zu Amerika gehörigen Inseln ist (von den großen Antillen) Cuba schon lange (1681) als Lepraherd bekannt. Die (zu kleine) offizielle Zahl war 1903 (Robelin) 1297 (= 1,13 Prom.), nach Duque (1909) 1500. Auf Porto-Rico (Leproserie auf Cabras) waren 1901 ungefähr 60, 1903 offiziell nach Brinckerhoff 17 Fälle. Auf Jamaica (Leproserie in Spanisch-Town, Isolierungsgesetz) soll die Zahl innerhalb der letzten 40 Jahre von 800 auf 300 gesunken sein. Die kleinen Antillen scheinen alle verseucht zu sein. Ehlers gibt genauere Zahlen, aus denen hervorgeht, daß vielfach eine deutliche Zunahme vorhanden ist (z. B. auf Trinidad von 1871 bis 1902 von 102 auf 305). Leproserien und Isolierungsgesetze bestehen. Für Martinique und Guadeloupe existiert schon seit 1728 auf der Insel Désirade eine Leproserie, in der z. B. in den letzten 10 Jahren des vorigen Jahrhunderts 121 Kranke aufgenommen wurden.

Von **Mittelamerika** sind in der „Kanalzone“ 1906 7 Fälle von Lepra gemeldet worden. Sie sind in der Nähe von Panama untergebracht.

Südamerika. In Columbien ist die Lepra reichlich, aber sehr verschieden stark verbreitet. Man rechnet jetzt 4304: $4^1/_2$ Millionen, also fast 1 Prom. Das Zentrum ist in Galan (mehr als 5 Prom.). Manche Bezirke, speziell die meist von Indianern bewohnten, sind frei. Die Hälfte der Kranken ist in den schon seit 1695 vorhandenen Leproserien untergebracht (Montoya y Florez, Ruiz, Feindel). Die tuberöse Form ist am häufigsten (Solano).

Während von Venezuela Nachrichten (nach Ehlers) nicht vorhanden sind, ist die Lepra in Guyana — augenscheinlich durch die Neger eingeschleppt — vorhanden. In Surinam (Holländisch-Guyana) sollen es ca. 2000 (Broes van Dort) oder 500 (Peters) sein (Leproserien in Groot-Chatillon). In Englisch-Guyana wird die Zahl von Hillis auf 4 Prom. geschätzt (viele maculo-anästhetische Fälle, Leproserie Mahaica). Von den Indianern sollen nur die besonders schmutzigen Warraws befallen sein, die sich von der übrigen Bevölkerung nicht isoliert gehalten haben (Suzor, Hillis). In Französisch-Guyana soll die Zahl der Leprösen 1900 11:1000 betragen haben und die Krankheit soll auch bei den europäischen Sträflingen in Zunahme begriffen sein (Clarac).

Nach dem übereinstimmenden Urteil von Hillis und Ehlers soll die Aufhebung der Sklaverei ungünstig eingewirkt haben, indem die Schwarzen sich nach ihrer Befreiung um ihre Gesundheit nicht kümmerten, vagierten und so die Krankheit verbreiteten.

In Brasilien soll nach Moreira die Lepra durch Portugiesen und Spanier eingeschleppt worden sein (wahrscheinlicher als durch die Neger). Ehlers gibt als Resultat der letzten Zählung 5000 an; nach Lutz ist diese Zahl um die Hälfte zu klein. Aurelio de Lavor meint, daß die Lepra kaum 1,1 Prom. der Mortalität bedingt; doch stirbt etwa die Hälfte der Leprösen an anderen Krankheiten, so daß die Morbidität also wesentlich größer wäre. In einzelnen Ortschaften, z. B. des Staates S. Paolo, soll die Verbreitung enorm sein (Havelburg): Nach Bertarelli jetzt 2500 Lepröse auf 4 Millionen

Einwohner. Die Annahme, daß die Krankheit im Rückgang ist, wird durch die letzte Mitteilung BERTARELLIS widerlegt. In Uruguay sollen 1897 27 Kranke gewesen sein (CANABAL). Aus Paraguay fehlen offizielle Nachrichten, doch meint EHLERS, daß man nicht selten Europäer sieht, die sich dort infiziert haben. In Argentinien ist die Lepra nach B. SOMMER zuerst durch die Europäer, dann durch die Neger eingeschleppt worden. Im letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts hat sie zugenommen. Die letzte Statistik ergibt 0,13 Prom. (730 Fälle), doch ist sie natürlich unvollkommen. Die Verteilung ist sehr verschieden, zwischen 0 und 0,01 und 2,29 Prom. Auffallend ist nach SOMMER die große Zahl der Patienten in guten Verhältnissen.

Aus den anderen Ländern Südamerikas fand ich keine Angaben.

Australien und Polynesien. Auf dem Festland Australiens ist die Lepra nicht stark verbreitet. In Queensland (Leproserie auf der Insel Peel) waren 1908 68, in Neu-Süd-Wales 1907 20 Kranke, in Südaustralien sporadische Fälle.

Von den australischen Inseln sind einzelne Fälle auf Neu-Seeland und den dazu gehörigen Cook-Inseln beobachtet worden. Besonders bekannt geworden ist die Lepra-Invasion der Sandwich-Inseln, wo die Lepra 1840 von Chinesen eingeschleppt wurde und sehr akut zunahm. 1866 wurde die berühmt gewordene, anscheinend jetzt sehr gut eingerichtete Leproserie Molokai gegründet. Seit die Isolierung streng durchgeführt wird, nimmt die Zahl der Leprösen ab. 1901 fanden sich auf Molokai 1073 Lepröse. 1909 gibt BRINCKERHOFF 764 Fälle an. Die Krankheit befällt mit wenigen Ausnahmen die Eingeborenen; demnach wäre der Prozentsatz recht hoch (764 auf ungefähr 37000). Die letzte Zahl, die angegeben wurde (DYER 1911), ist unter 500. Während auf den Marschall-Inseln, den Carolinen, auf Samoa und Deutsch Neu-Guinea Leprafälle beobachtet worden sind (meist nur vereinzelte, z. B. auf den Samoa-Inseln seit 1896 8 Fälle, in Kaiser-Wilhelmsland 1906/07 der erste Fall durch chinesische Kulis importiert [KRÄMER, KUHN]), ist in Neu-Caledonien durch Einschleppung durch einen Chinesen (1861—65) ein Lepraherd entstanden, der sich sehr stark ausbreitet, und zwar auch auf die Europäer, speziell auf die Sträflinge. 1888 wurde der erste europäische Lepröse konstatiert, bis 1892 kamen 132, bis 1910 235 neue Fälle hinzu. ORTHOLAN berichtet 1910 über 134 isolierte Fälle. Im ganzen seien sicher mehr als 300 Kranke unter den Weißen vorhanden (1909 137 interniert, JEANSELME). Pro Jahr sollen 30 neu Infizierte hinzukommen. Unter den Eingeborenen soll die Verbreitung viel größer sein (4000 unter 25000 im Jahre 1888 nach FORNÉ). Auf den zu Neu-Caledonien gehörigen Loyalty-Inseln, auf denen 1878 der erste Fall von Neu-Caledonien eingeschleppt wurde (NICOLAS), rechnet ORTHOLAN 300 Fälle (mehr als 19,5 Prom.), auf der Ile des Pins bei den Kanaken 1:5 Lepröse. Die Lepra auf diesen Inseln ist hauptsächlich tuberös. Von den anderen Inseln führe ich noch an: die Neuen Hebriden (jetzt wenige von Neu-Caledonien eingeschleppte Fälle, AURIQUES), die Inseln Wallis und Horn (VIALA), Guam (1909 19 Fälle), vor allem aber die Marquesas-Inseln, bei welchen die Zahlen zwischen 2,7 und fast 7 Proz. oder nach GROSFILLEZ zwischen 1,29 und 4,16 Proz. schwanken (Verminderung der Bevölkerung durch Lepra, Syphilis und Tuberkulose von 15—20000 [1860] auf 3317 [1903]), sowie Tahiti. Hier ist interessant, daß die maculo-anästhetische Form schon vor der Einwanderung der Chinesen bekannt gewesen, durch diese aber die tuberöse Form eingeschleppt worden sein soll (BUISSON).

Morphologische, tinktorielle und chemische Eigenschaften des Leprabacillus.

Alle Krankheitsprozesse, welche wir als leprös bezeichnen, werden mittelbar oder unmittelbar durch den Mikroorganismus bedingt, den wir als den Leprabacillus (Bacillus leprae HANSEN-A. NEISSER) bezeichnen.

Ehe wir die Beweise für diesen Satz, so weit sie uns bis jetzt zur Verfügung stehen, zusammentragen, müssen wir diesen Mikroorganismus selbst schildern.

Der Bacillus der Lepra gehört zu der Gruppe der sogenannten säurefesten Bacillen und ist nach seinem ganzen Verhalten

als einer der nächsten Verwandten des Tuberkelbacillus zu bezeichnen*). Seine Einordnung in das System hängt also ganz von der Stellung ab, welche man dem letzteren zuweist. Während auch von den neuesten Autoren manche (z. B. Kolle-Hetsch, Baumgarten) ihn bei den Bacillen belassen, wollen andere ihn auf Grund von gewissen Wuchs- oder Involutionsformen (Keulenbildung, Verzweigungen, s. unten) unter die „Corynebakterien" (Keulenbakterien) oder unter die Mykobakterien einreihen, welche „niedere Fadenpilze (Hyphomyceten) oder doch wenigstens Uebergangsformen von Bakterien zu letzteren darstellen" sollen (Baumgarten). Seine Rubrizierung unter oder neben die Streptotricheen gründet sich speziell auch auf gewisse Kulturresultate, auf die ich unten zu sprechen komme. Der Vorschlag, den Leprabacillus als „Coccothrix" zu bezeichnen, weil sich bei bestimmten Färbungsmethoden der Bacillenfaden in kokkenähnliche Gebilde auflösen läßt (Lutz, Unna), hat allgemeinere Anerkennung nicht gefunden. Vorderhand wird es gewiß richtig sein, ihn bei den Bacillen, und zwar bei der „Gruppe des Tuberkelbacillus" zu belassen.

Die Bacillen der Lepra sind feinste Stäbchen, deren Länge auf 1,5—4—6 und deren Breite auf 0,2—0,35—0,45 μ angegeben wird; in frischen Herden sollen sie länger sein, als in älteren, in der Haut länger als in den inneren Organen (Leloir, Zenoni), im ganzen aber weniger variabel als die Tuberkelbacillen (Babes). Sie sind meist geradegestreckt, seltener leicht gebogen oder geknickt. Babes findet sie gerader, starrer als die Tuberkelbacillen; sie werden ferner als „etwas gedrungener in ihren Dimensionen" bezeichnet (Kolle & Hetsch). Auch Kruse betont, daß sie meist etwas kürzer sind, Schäffer, daß man häufiger Degenerationsformen bei ihnen findet. Nach Hansen & Looft finden sich unter den Tuberkelbacillen immer einige ziemlich lange und gekrümmte, unter den Leprabacillen nie (?). Neisser, Koch, Babes, Zeit legten auf Zuspitzungen an den Enden, die ich oft gesehen, oft aber auch vermißt habe, Bordoni-Uffreduzzi & Babes auf Anschwellungen Gewicht. Baumgarten hat solche Formen nie gefunden. Jedenfalls sind alle diese morphologischen Differenzen nicht ausgesprochen genug, um eine Differenzierung zu ermöglichen.

Die Bacillen sind in frischen Präparaten als solche nicht leicht zu erkennen. Sie werden durch Essigsäure und Kalilauge nicht angegriffen. Alles Detail, was wir über ihre Formverhältnisse etc. wissen, ist an gefärbten Präparaten gefunden.

Die ihnen zuerst zugeschriebene Eigenbewegung (Hansen, Neisser, Klebs, Leloir, Schottelius, Guttmann etc.) haben sie nicht. Hansen selbst hat anerkannt, daß es sich dabei nur um Brownsche Molekularbewegung handelt.

So wenig wie es morphologisch gelingt, die Leprabacillen von denen der Tuberkulose mit Bestimmtheit zu unterscheiden, so wenig ist das tinktoriell möglich. Denn beide haben als gemeinschaftliche und charakteristischste Eigenschaft die „Säurefestigkeit". Im einzelnen wissen wir folgendes über die tinktoriellen Eigenschaften der Leprabacillen.

*) Dabei ist aber doch an die von Danielssen angenommene und auch später noch gelegentlich diskutierte Identität wegen der Differenzen in Kultur- und Tierversuchen, wegen der biologischen Reaktionen (s. unten) etc. nicht zu denken.

Sie färben sich mit allen Methoden, welche die Tuberkelbacillen darstellen, also z. B. nach Ziehl, Ehrlich, Lustgarten, nach der ursprünglichen Kochschen Methode etc. Doch wird angegeben, daß sie sich schneller anfärben, als die Tuberkelbacillen. Sie färben sich ferner leichter auch in wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Lösungen von basischen Anilinfarben (und sind säurebeständiger? [Babes]). Aber, wie Baumgarten, der sich mit diesen Fragen besonders eingehend beschäftigt hat, selbst betont, handelt es sich dabei ausschließlich um quantitative Differenzen, deren diagnostische Verwertung jedenfalls, wenn überhaupt, so nur mit größter Vorsicht zu geschehen hat (auch nach Babes). Schon bei diesen Färbungen kann man erkennen, daß sich die Lepra-, wie übrigens auch die Tuberkelbacillen nicht alle gleichmäßig verhalten. Sie sind bald homogen gefärbt, bald mehr körnig („Coccothrix“). Das letztere soll speziell bei älteren Individuen vorkommen, hängt aber ganz gewiß auch von der Methode (Erhitzung, intensivere Entfärbung) ab. Besonders hervorzuheben ist, daß bei stärkerer Säureeinwirkung ein Teil der Bacillen entfärbt wird, und, wenn man eine Kontrastfarbe anwendet, diese annimmt. Ich werde weiterhin noch auf die dieser Tatsache zugeschriebene Bedeutung zurückkommen müssen.

Die Leprabacillen können die sogenannten Babes-Ernstschen Körner enthalten, die sich durch Methylenblau, Bismarckbraun, Methylenblau, essigsaures Methylenblau etc. darstellen lassen. Außerdem kommen schon von Neisser beschriebene Vakuolen (kleine ungefärbte Kügelchen) von verschiedener Form vor, die speziell an den Enden oder auch in der Mitte gelegen sind, deren Deutung als Sporen (Neisser, Sudakewitsch) aber wohl nicht beweisbar ist (nach Babes lassen sie sich besonders gut mit Safranin-Anilin nachweisen; dabei finden sich in ihrer Mitte dunkler gefärbte Kügelchen). Durch die Lagerung dieser vakuolenartigen Bildungen im Zentrum können Diplobakterien vorgetäuscht werden. Die kugeligen Anschwellungen an den Enden werden als Involutionsformen angesehen (Neisser, Sudakewitsch).

Durch Behandlung der Leprabacillen mit Osmiumsäure werden Körperchen dargestellt, die auf Fett oder Wachs bezogen worden sind (Neisser, Unna — Lipoide?). Wie die Tuberkelbacillen, so färben sich auch die Leprabacillen nach der Gramschen Methode.

Im Anschluß an die Muchschen Untersuchungen über die „Granulaform“ der Tuberkelbacillen hat man eine solche auch bei den Leprabacillen gesucht und speziell bei der maculo-anästhetischen Form, bei welcher Bacillen oft außerordentlich schwer nachzuweisen sind (s. u.), gefunden (Arning & Lewandowsky). Auch bei in Alkohol lange konserviertem Material, in dem die Bacillen schwer oder nicht mehr darzustellen sind, ist ihr Nachweis mit der prolongierten Gram-Methode geglückt (Nobl). Lie hat keine Vorteile von der Muchschen Methode gesehen (Hautflecke und Spinalganglien). Die Bedeutung der Muchschen Granula, welche nach Unna & Merian als Lutz-Muchsche bezeichnet werden sollten, muß natürlich ganz in der gleichen Weise gewertet werden, wie bei den Tuberkelbacillen (s. dort S. 401). Geißelartige Bildungen sind nie mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Eine besonders schwierige Frage ist die der Kapsel-, Schleim-, Gloea-Bildung bei den Leprabacillen. Unzweifelhaft ist, daß in

Ausstrichpräparaten von reichlich Bacillen enthaltendem Material viele Bacillen ganz hüllenlos zu sein scheinen, andere nur einen hellen Saum (als Retraktionszone) um sich haben. Die größere Dicke der Bacillen bei intensiverer Färbung weist auf eine Kapselbildung hin. Die Leprabacillen aber haben (und das ist eine Eigenschaft, welche sie in Gewebs- wie in Trockenpräparaten von vielen leprösen Prozessen, speziell von tuberöser Lepra, charakterisiert) eine große Neigung, in Massen vorzukommen, in Zigarrenbündel-ähnlicher und Haufenform zu wachsen und in diesen in einem besonders innigen Verband zu liegen; sie sind vielfach intracellulär, was in Abstrichpräparaten von tuberkulösem Material jedenfalls viel seltener vorkommt (nach Guttmann nie). Die Schwierigkeiten, welche ihre Untersuchung in solchen Ansammlungen darbietet, sind der Grund zu zahlreichen, noch keineswegs abgeschlossenen Diskussionen gewesen, in welche auch die bei der Histologie zu besprechende Frage ihrer intra- oder extracellulären Lagerung hineinspielt.

Wo die Bacillen in Haufen zusammenliegen, findet sich in ihrer nächsten Umgebung eine homogene Substanz, welche die gleichen tinktoriellen Eigenschaften aufweist, wie die Bacillen, aber in schwächerem Maße. Unna hat diese Masse als Bacillenschleim, später aber als abgestorbene Bacillen aufgefaßt. Babes meint, daß es sich dabei um „Anteile des entarteten Bacillus“ handelt. Er hat auch bei anderen Bacillen nachgewiesen, daß innerhalb einer solchen Substanz „der durch die Kapsel eingeschlossene Bacillus allmählich degeneriert, während die Kapselsubstanz anschwillt oder verschmilzt“.

Auch sogenannte Involutionsformen sind, wie erwähnt, an den Leprabacillen beschrieben worden. Nach Babes finden sich kurze Verzweigungen, „die in mehr oder minder großem Winkel manchmal doldenförmig von einem etwas dickeren, oft körnigen Stamme abgehen und mit kolbigen Anschwellungen enden“ (besonders im Innern von Zellen). Die Bacillen können sich auch mehrfach verzweigen und an den Enden der Verzweigungen manchmal umgekehrt birnenförmige Gebilde tragen, welche sich an der Peripherie wie Leprabacillen färben, im Innern aber ungefärbt, glänzend wie Sporen erscheinen.

Diese Formen, die ja als atypische auch bei vielen anderen Bacillen beobachtet sind, werden jetzt wohl meistenteils auf Involutionsprozesse zurückgeführt (vgl. bei Tuberkulose S. 405). Die hellen Gebilde an ihren Enden werden, trotz ihres sporenähnlichen Aussehens, nicht als solche anzusehen sein, da sie auch nach Babes, der besonderen Wert auf sie legt, zu selten vorkommen.

Der allgemeinen Darstellung der tinktoriellen und morphologischen Verhältnisse der Leprabacillen füge ich noch einige Details bei. Auch nur einen einigermaßen großen Teil der unendlich zahlreichen Methoden anzuführen, würde nicht bloß den mir zur Verfügung stehenden Raum bei weitem überschreiten, sondern würde auch kaum sachliche Bedeutung haben. Ich wähle daher nur solche Momente aus, welche in der Diskussion eine größere Rolle gespielt haben oder auch jetzt noch spielen.

Die Leprabacillen färben sich mit sehr verschiedenen basischen Anilinfarben (Fuchsin, Methyl- und Gentianaviolett, Dahlia, Safranin, Methyl- und Malachitgrün etc.). Eosin, wässeriges Methylenblau, Vesuvin, Nigrosin, Aurantia, Karmin färben sie nicht. Farben, die nur den Leprabacillus darstellen, gibt es nicht. Mit verdünntem alkoholischem und mit alkalischem Methylenblau färbt er sich (Wesener, Bonome). In jodierten Methylenblaupräparaten erscheint er braun (Unna).

In der Mitte der Diskussion über die Färbungsverhältnisse der Leprabacillen steht die Frage der Säurefestigkeit. Wir sind schon längst und gerade

bei den Leprabacillen davon abgekommen, diese Eigenschaft als eine ihnen unveränderlich immer in gleichem Maße anhaftende anzusehen. Noch in jüngster Zeit haben FREI & POKSCHICHEWSKY für verschiedene säurefeste Arten nachgewiesen, daß der Grad der Säurefestigkeit von dem Alter der Kultur, von der Tierart der letzten Passage, von der Säure (ihrer Konzentration, der Dauer der Einwirkung etc.), vom Nährboden abhängt. Die tinktoriellen Eigenschaften werden auf den Fettgehalt, speziell die Säurefestigkeit auf die freien Fettsäuren, die schwere Färbbarkeit auf das Neutralfett zurückgeführt (DEYCKE).

Als Methode, welche wohl am meisten zur Unterscheidung von Lepra- und Tuberkelbacillen angewendet worden ist, sei die BAUMGARTENS angeführt: 12—15 Minuten verdünnte Fuchsinlösung, $^1/_2$ Minute Salpetersäurealkohol (1:10), Methylenblau-Nachfärbung. Dabei sollen die Tuberkelbacillen ungefärbt bleiben. Zahlreiche andere Methoden scheinen im Prinzip mit dieser übereinzustimmen. Schon aus der oben gegebenen Darstellung geht hervor, daß auch sie im Stich lassen kann — trotz mehrfacher Empfehlungen —, ebenso wie die LUBINOFFS (Borfuchsin 1—24 Stunden, ganz kurz 20-proz. Schwefelsäure-Entfärbung). Aber auch das kompliziertere Vorgehen von WESENER, den die Nachprüfung der BAUMGARTENschen Angaben nicht befriedigte, hat sich nicht eingebürgert.

SCHÄFFER fand, daß sich unter den sehr reichlich vorhandenen Leprabacillen einzelne Exemplare mit schwachen Lösungen färben; fast das gleiche Bild aber ergebe sich, wenn man Präparate mit sehr zahlreichen Tuberkelbacillen färbt (s. auch ZEIT). SCHÄFFER konstatierte (nach seiner eigenen Ansicht praktisch nicht mit Sicherheit zu verwertende) Differenzen, wenn er die Präparate mit 5-proz. Schwefelsäure vorbehandelte und dann nach ZIEHL nachfärbte: die Leprabacillen waren nach kürzerer Zeit zerstört. BABES gibt an, daß Leprabacillen sich mit der Anilinsafranin-Jodmethode färben, Tuberkelbacillen kaum. Dem Antiformin gegenüber sind die ersteren weniger widerstandsfähig als die letzteren (STEFFENHAGEN, BABES).

Die Methoden SPIEGELS und MARZINOWSKYS gaben auch in SCHÄFFERS Versuchen keine sicheren Resultate. SPIEGEL führt außer den tinktoriellen Differenzen noch eine ganze Liste von Unterscheidungsmerkmalen an: Die Tuberkelbacillen sind stets (?!) weniger zahlreich, sie liegen mehr vereinzelt oder in unregelmäßigen Haufen im Gegensatz zu der zigarrenbündelartigen Anordnung der Leprabacillen; die ersteren sind fadenförmig, gebogen und fein mit mehr rundlichen Biegungsstellen, während die Leprabacillen stäbchenförmig, gerade und plump sind und eckige Knickungsstellen haben. Die Körner sind bei den Tuberkelbacillen feiner und liegen näher und regelmäßiger aneinander, als bei den Leprabacillen (Färbung z. B. mit Anilinwasser-Gentianaviolett, $^1/_3$ Salpetersäure, Spiritus, JJK, Alcohol absolutus, eventuell Eosin-Nachfärbung, zur Darstellung der „Coccothrix“-Formen)*).

Eine Methode zur Unterscheidung der Tuberkel- und Leprabacillen, welche auf ganz anderen Prinzipien beruht, ist von YAMAMOTO angegeben, aber, so weit ich sehe, noch nicht bestätigt worden. Sie beruht auf Versilberung der Bacillen (10 Minuten Erwärmen in 5-proz. Argentum nitricum, 5 Minuten Reduzieren in einer Lösung von 2 Proz. Pyrogallol und 1 Proz. Tannin, Abtupfen mit Filtrierpapier, Trocknen); die Tuberkelbacillen sollen schwarz, die Leprabacillen hell sein.

Bei der Diskussion über die Säurefestigkeit ist eines oft vergessen worden, daß nämlich die Leprabacillen in den verschiedenen Stadien ihrer Entwickelung sich prinzipiell verschieden verhalten können, und daß sie bei der ZIEHLschen Färbung in sehr verschieden intensivem Rot erscheinen. EMILE-WEIL fand, daß in älteren Knoten die Bacillen schnell degenerieren, d. h. granuliert werden und sich tinktoriell ändern, die Säure- und Gramfestigkeit verlieren. MARCHOUX betont, daß schon durch energisches Zerreiben von Nasensekret die Säurefestigkeit der Bacillen abnimmt. Man hat auch schon früh gefunden, daß man durch Nachfärbung mit Methylenblau nach der Säureentfärbung (ja auch ohne diese) das Fuchsin aus vielen Bacillen verdrängen kann. Die Differenzen zwischen den verschiedenen Stadien der Bacillenentwickelung hat LAWRENCE HERMAN besonders studiert. Er nimmt an, daß sich die jungen Bacillen bei kurzdauernder Färbung schwächer mit Karbolfuchsin färben, es weniger fest-

*) ASKANAZY hat jüngst betont, daß die Bacillen in den Nerven sich mit den Markscheidenfärbungsmethoden auch dann noch färben lassen, wenn die anderen Tinktionsverfahren versagen. „Identisch ist die Substanz in den Bacillenleibern und im normalen Nervenmark nicht, da sich die Bacillen auch nach MARCHI darstellen lassen.“

halten und Methylenblau besonders in der Wärme annehmen. Im Gegensatz dazu betont Emile-Weil, daß sie zwar immer schnell durch Karbolfuchsin gefärbt werden, daß sie aber der Entfärbung durch Säure nur dann vollständig Widerstand leisten, wenn sie aus jungen Lepromen stammen. In alten Herden verlieren die stark granulierten Bacillen die rote Farbe oft und werden durch Methylenblau violett und blau. Auch 10-proz. HNO_3-Alkohol entfärbt die durch Anilinviolett in der Kälte gefärbten Bacillen (Baumgarten) aus alten Läsionen und ebenso die Gramsche Methode (auch nach Mac Leod). Diese Ansicht entspricht auch, wie z. B. Unna betont hat, der von Ehrlich schon längst für die Tuberkelbacillen nachgewiesenen Tatsache, daß die säurefesten Stäbchen, wenn sie älter sind, der Säureentfärbung geringeren Widerstand entgegensetzen (cf. bei Tuberkelbacillen).

Die Ansicht, daß ein mehr oder weniger großer Teil der tinktoriell nachweisbaren Bacillen abgestorben sei (wegen der geringen toxischen Effekte, der unbedeutenden Ansteckungsfähigkeit etc.), ist schon sehr früh ausgesprochen worden (z. B. Cornil, ferner Wesener, Deycke, Truffi etc.). Aber bei der bisher angenommenen Unmöglichkeit, ihre Lebensfähigkeit kulturell oder durch den Tierversuch nachzuweisen, mußte die Frage in suspenso gelassen werden.

Besonders bestimmt hat sich Unna ausgesprochen. Er glaubt speziell durch verschiedene Methoden, in jüngster Zeit am besten durch seine Thymen-Viktoriablau-Safranin-Methode, die abgestorbenen von den lebenden Bacillen scharf unterscheiden zu können, und zwar erweisen sich die Bacillen sowohl nach der Blau- als nach der Rotfärbung säurefest. Die lebenden Bacillen färben sich blau, die toten mit dem Safranin metachromatisch, und zwar goldgelb. Für die Annahme, daß die gelbgefärbten Bacillen abgestorben sind, sprechen nach Unna folgende Tatsachen:

1) In den doppeltgefärbten Präparaten sind viel mehr Bacillen dargestellt, als in den einfach gefärbten, die gelbgefärbten treten an die Stelle der ungefärbten Schleimmassen.

2) Die gelben Bacillen sind besonders reichlich im Innern der Globi (s.u.).

3) Sie sind in klinisch alten Lepromen viel zahlreicher als in jungen.

4) Nach Behandlung der Leprome kommen im Gegensatz zu unbehandelten Lepromen auch nur gelbe Bacillen vor, oder diese finden sich in bestimmten Schnitten ausschließlich. Die Bacillen in den Endothelien sind ohne Behandlung immer blau (sie konservieren sich dort besonders gut oder die abgestorbenen werden abgespült), während nach der Behandlung auch die Endothelbacillen gelb sein können.

Diese Anschauungen Unnas sind nun freilich bisher nicht genügend nachgeprüft und bestätigt worden. Sprecher z. B. hat an gefaulten Haut-Leprapräparaten die toten Bacillen nicht finden können. Terebinsky hat gegen die Deutung Unnas auf Grund von Untersuchungen an Tuberkelbacillen Einwände vorgebracht, gegen die Unna wiederum opponiert. Sandes will lieber von „jüngeren“ und „älteren“ Bacillen statt von lebenden und toten sprechen; das entspräche dann also mehr der bisherigen Anschauung; Truffi erkennt die Methode nicht an. Das Eine wird man aber bei aller Anerkennung der auffallenden Farbendifferenzen betonen müssen, daß die von Unna angeführten Argumente das Abgestorbensein der gelben Bacillen nicht wirklich beweisen können.

Was die feinere Struktur der Leprabacillen angeht, so möchte ich auch hier nur einiges zu dem oben Gesagten ergänzend nachtragen. Nach Neisser besteht der Bacillus aus dem Protoplasma, welches schwächer färbbar, resp. leichter entfärbbar ist, aus glänzenden eiförmigen, sporenähnlichen Lücken und aus den Körnern, welche man speziell mit den Jodmethoden, aber auch durch sehr starke Entfärbung (wie Voltolini bei den Tuberkelbacillen), mit Borax-Methylenblau, mit Hämatoxylin, Osmiumsäure etc. darstellen kann. Die inneren Schichten der Hülle des Bacillus sind stärker färbbar, und können bei entsprechender Färbung die Details der Bacillenstruktur verdecken. Die Coccothrixform Lutz-Unnas wird von den meisten Autoren teils auf Degenerationsvorgänge, teils auf die Färbungsmethode zurückgeführt. Die Differenzen, welche nach Unna zwischen Rosanilinen und Pararosanilinen für die Körnerfärbung der Leprabacillen bestehen sollen, sind nach Neissers Untersuchungen nicht vorhanden.

Lutz und Unna fassen die Kokkenreihen als das „normale Strukturbild“ dieser Organismen, welches bei keinem Individuum derselben fehlt, auf. Lutz hatte eine prolongierte Gram-Methode in Kombination mit rauchender Salpetersäure angewendet. Unna hat aber gezeigt, daß schon durch naszierendes

Jod, ferner durch Behandlung mit polychromem Methylenblau, rotem Blutlaugensalz und saurem Alkohol die Coccothrixform darstellbar ist. Die einzelnen Körner (1—4) können zu dickeren Gebilden anschwellen, die UNNA früher mit größerer Bestimmtheit als Dauerformen ansprach, während er jetzt nur meint, daß sie „vielleicht die Grundlage von Sporen abgeben".

Wenn man auch nicht geneigt ist, die Coccothrixform als eine besondere für alle Leprabacillen charakteristische Wuchsform anzuerkennen, so wird man doch daraus, daß in den gleichen Schnitten mit großer Regelmäßigkeit gekörnte Formen in der einen Gewebsformation vorkommen, homogene in der anderen (PHILIPPSON), den Schluß ableiten können, daß es sich nicht ausschließlich um Kunstprodukte handelt, sondern daß unter bestimmten Bedingungen die Darstellung dieser Körner mit der gleichen Methode wie die der homogenen Bacillen gelingt, die ersteren also auf einer wirklichen Aenderung der Bacillenstruktur beruhen können.

Die MUCHschen Granula, welche UNNA mit den Körnern seiner Coccothrixform identifiziert, sind bei Lepra erst sehr wenig studiert worden. ARNING und LEWANDOWSKY (s. oben) haben einheitlich blau-schwarz tingierte und fein granulierte Stäbchen gefunden. Wie weit auch einzelne Granula eine Bedeutung haben können, wie weit diese Befunde für die Erkennung der visceralen, der cerebrospinalen Lepra etc. Wert haben, können wir noch nicht wissen.

JACOBSTHAL hat (nach ARNING) die Untersuchungen von DEMETRIUS GASI über die Alkalifestigkeit der Tuberkelbacillen auch an Leprabacillen nachgeprüft und gefunden, daß sie nach Färben mit haltbar gemachten Eosinlösungen der Entfärbung mit Alkalien und JK Widerstand leisten (im Gegensatz zu den Smegmabacillen).

Die Untersuchungen über die „Chemie der Leprabacillen" haben eine Anzahl von Autoren, besonders UNNA, DELBANCO, DEYCKE beschäftigt, ganz ebenso wie diese und andere Forscher die Chemie der Tuberkelbacillen studiert haben. Es handelt sich bei den Leprabacillen nur um mikrochemische Reaktionen, während für die Tuberkelbacillen Untersuchungen an Kulturen vorliegen, welche natürlich viel sicherere Resultate versprechen. Ich möchte daher in bezug auf diese Fragen einerseits auf das Kapitel über die Tuberkelbacillen verweisen, andererseits, um einen Einblick in dieses Forschungsgebiet zu geben, kurz die Resultate der jüngsten aus dem UNNAschen Laboratorium stammenden Arbeit von P. UNNA jr. wiedergeben, die zugleich die neuesten Anschauungen dieser Schule über die Struktur der Leprabacillen enthalten.

„Leprahack", feinst zerkleinertes Lepromgewebe, wurde verschiedenen Extraktionsmitteln, speziell Alkohol, Aether, Chloroform, Aceton und KOH (1:2000 und 10 Proz. bei 50° C) ausgesetzt. UNNA jr. unterscheidet neben den LUTZschen Körnern (Coccothrixform), die auch er mit den MUCHschen Granula (entgegen MUCH) zu identifizieren geneigt ist, „Glieder", d. h. zylindrische Stücke des Bacillus, welche im Gegensatz zu den ersteren (blaugefärbten) bei der Fuchsin- und Gentiana-Jod-Methode rot gefärbt werden und nicht über die Oberfläche des Bacillus herausragen. Die Präparate wurden besonders nach ZIEHL, mit der Thymenviktoriablau-Safraninmethode und mit der Fuchsin-Gentianaviolett-Anilin-H_2O_2-JK-Methode P. G. UNNAS, ferner mit der FISCHLER-Färbung (Formol, Kupferacetat, WEIGERTS Hämatoxylin, Boraxferricyankali) gefärbt. Durch die Fettextraktionsmittel, besonders Aether und Chloroform, werden die Bacillen in ihrer Form sehr verändert, verlängert, geschwollen, geschlängelt, verdünnt und mit Lücken versehen, durch welche die Gliederform der Bacillen zustande kommt, woraus sich schließen läßt, daß fettreichere und fettärmere Partien im Bacillenleib abwechseln. KOH bedingt Aufquellung und Auflösung des Bacillenleibes bis zur Unkenntlichkeit; nur die LUTZschen Körner bleiben bei schwacher KOH besonders gut erhalten. Der negative Ausfall der FISCHLER-Färbung beweist, daß gewisse freie Fettsäuren durch die Extraktionsmittel schnell entfernt werden, was mit dem Verlust der Osmierbarkeit durch Alkohol und Aether übereinstimmt. Da die letztere auf Oelsäure und Oleaten beruht (P. G. UNNA und GOLODETZ), so müssen diese also einen Teil, aber nur einen kleinen Teil, des extrahierten Fettes ausmachen. Neutralfette können in den Bacillen nur in geringer Menge vorhanden sein, denn die Färbungen mit Alkannin, Cyanin, Sudan und Scharlach fallen immer schwach aus; nach Extraktion werden sie ganz negativ. Die höher schmelzbaren Fettsäuren (Palmitin-, Stearinsäure) können nicht an Cholesterin gebunden sein, da dieses durch die GOLODETZsche Reaktion nicht nachweisbar ist. Ein Teil ist wohl frei, ein Teil wahrscheinlich als Lecithin vorhanden (relativ gute Erhaltung nach Aceton). Die Säurefestigkeit beruht, wie die Extraktion mit

heißen Fettextraktionsmitteln außer Aceton bewies, augenscheinlich auf dem Vorhandensein schwer schmelzbarer Fettkörper.

Eine besondere Unterscheidung ist nötig zwischen Säurefestigkeit und Alkoholfestigkeit; denn verlängerter Aufenthalt in Alkohol entfärbt noch säurefeste Bacillen. Bei Extraktion im Soxhlet mit Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol sind die Bacillen noch alkohol-, nicht aber säurefest; die extrahierten Fette aber sind säure-, nicht alkoholfest (so auch Palmitin- und Stearin-, nicht aber Lanocerinsäure). Unna jr. erklärt in Uebereinstimmung mit seinem Vater die Säurefestigkeit des Leprabacillus „aus der innigen Mischung des lediglich säurefesten Fettkörpers und des nur alkoholfesten Restes, der wahrscheinlich zum größeren Teil aus Eiweißkörpern besteht".

Endlich glaubt er, daß auch noch ein dem Glykogen ähnlicher Körper im Bacillenleib vorhanden sei, und zwar speziell in den Lutzschen Körnern; denn diese schwinden in Wasser, treten aber in schwacher Kalilauge stark hervor; der Nachweis mit Jod versagt allerdings, im Speichel treten sie zuerst deutlicher hervor (?), verschwinden aber dann wie im Wasser; nach Best waren die Erfolge sehr unzureichend, dagegen stellen die beiden besten Darstellungen der „Lutzschen Körner" (Gentiana-Jod und polychromes Methylenblau-Blutlaugensalz) auch Glykogen dar. Diese Hypothesen mit der weitergehenden, daß das diffus verteilte (?) glykogenartige Kohlenhydrat eine Vorstufe des Bacillenfettes (daher die Lutzschen Körner gerade bei Lepra- und Tuberkelbacillen!) darstelle, bedürfen wohl, wie dieses ganze Gebiet überhaupt, weiterer Bearbeitung.

Was die Osmierbarkeit der Leprabacillen angeht, so lauten die Angaben darüber noch verschieden. Mantegazza fand z. B., daß in Flemming-Präparaten die Bacillen da geschwärzt waren, wo die Zellen stärker pathologisch verändert sind. Joseph meint, daß bei den Leprabacillen der Mantel, der die Körner zusammenhält, im Gegensatz zu den Tuberkelbacillen schwarz gefärbt werde. Am eingehendsten hat sich aber P. G. Unna mit der Osmierung der Leprabacillen schon sehr früh beschäftigt, und deren Fettsubstanz näher studiert. Er hat die Osmierbarkeit auch in Alkoholmaterial gefunden, betont die Auflösung der anscheinend homogenen Partien des Bacillenschleimes in Garben von abgestorbenen Bacillen, die sehr verschieden starke Osmierung der Bacillen, die stärkere Schwärzung der Körner des „Coccothrix" etc. Er hat auch mit Alkannin und Cyanin den Fettgehalt der Bacillen und des Schleimes konstatiert. Auch Gurd hat neuestens mit Scharlachrot an Formalin-Gefrierschnitten eine durch die „Fetthülle" der Bacillen bedingte Rotfärbung erzielt.

Auf die Gloea-Bildung etc. komme ich besser bei der Histologie der Lepra zurück.

Von praktischer Bedeutung ist das Verhalten der Leprabacillen zum Antiformin. Ich gebe deshalb hier die Mitteilungen von Uhlenhuth & Steffenhagen, welche die für den Nachweis von Tuberkelbacillen ausgearbeitete Antiforminmethode auch für das Sputum von Leprösen verwendet haben, etwas ausführlicher wieder.

Die meisten von ihnen untersuchten Sputa waren zähschleimig und wurden durch Antiformin gut aufgelöst. Sie wurden mit der gleichen Menge Antiformin versetzt, und zwar so, daß die Lösung 5-, höchstens 10-proz. war; denn bei stärkeren Lösungen waren weniger Bacillen nachzuweisen, da die Leprabacillen, wie erwähnt, gegen Antiformin weniger widerstandsfähig sind, als die Tuberkelbacillen (25-proz. Lösung löste sie auf). Die Lösung des Sputums dauerte $^1/_4$—2 Stunden, dann wurde sehr gründlich zentrifugiert, bis der Bodensatz vollständig abgesetzt war; da dieser auf den Objektträgern nicht haftete, wurde er noch mit physiologischer ClNa-Lösung gewaschen. Gefärbt wurde nach Ziehl (Gram bot keinen Vorteil). Unter 28 vorgeschrittenen Fällen konnten 11mal Bacillen im Sputum nachgewiesen werden, und zwar in 5 von ihnen nur durch die Antiformin-Methode. Bei den übrigen Fällen war die Zahl der Bacillen in den Antiforminpräparaten reichlicher als in den einfachen Abstrichpräparaten. Die Frage, ob und wie weit die ausgeschiedenen Bacillen tot oder lebend sind, konnte durch die Antiforminmethode (auch bei Färbung nach Unna) nicht entschieden werden. Nach Babes' Auffassung degenerierte Bacillenhaufen in einer homogenen schwach färbbaren Substanz mit zigarrenpaketähnlichen Bacillen wurden vor und nach der Antiforminbehandlung gefunden.

Die gleiche Methode wurde auch für einige Hautstückchen angewendet, und zwar wurden solche aus Lepromen oberflächlich exzidiert, zerkleinert, in 10-proz.

Antiformin in 2—18 Stunden unter Schütteln gelöst und $^1/_2$ Stunde zentrifugiert. In den Abstrichen wurden (im Gegensatz zu den Sputumzentrifugaten) meist isolierte, gut gefärbte Bacillen gefunden. Für Fälle mit spärlichen Bacillen hätte diese Methode also unzweifelhaft praktisch große Vorteile. Auch für solche mit viel Bacillen ist sie bequem. Das Verfahren KLINGMÜLLERS (Aufbewahren von Schuppen 24 Stunden in 10-proz. Kalilauge, waschen, zentrifugieren), sowie verschiedene Verdauungsverfahren (s. bei Diagnose) erscheinen durch das Antiformin überholt. Die Bacillen halten sich in den Hautzentrifugaten nach Waschen, Zentrifugieren und Aufbewahrung in ClNa-Lösung lange; nach 4 Wochen beginnt Degeneration und Verminderung.

Man kann auf diese Weise größere Massen von Leprabacillen gleichsam in Reinkultur konservieren und zu therapeutischen Versuchen (analog dem Nastin) und zu Kultur- und Tierversuchen, eventuell auch zu serologischen Versuchen benutzen. Kulturversuche auf Serumnährböden mißlangen (UHLENHUTH & KERSTEN und STEFFENHAGEN). Auch SUGAI hat sich mit Vorteil der Antiforminmethode bedient.

Ich gebe zum Schluß noch einige Daten für die Darstellung der Leprabacillen, speziell in Schnitten.

Es ist eine sehr bekannte Tatsache, daß, so leicht in den meisten Fällen von Lepra tuberosa der Nachweis der Bacillen mit den gewöhnlichen Färbungsmethoden für die Tuberkelbacillen ist, doch — namentlich, aber nicht nur, in der Hand des Ungeübten — gelegentlich Schwierigkeiten entstehen, und daß selbst die Diagnose tuberöser Lepra wegen Unauffindbarkeit der Bacillen in einzelnen Fällen bestritten wurde. Mehrfach betont worden ist mit Recht, daß Zelloidinpräparate sich nicht eignen (DOUTRELEPONT und WOLTERS). Zur Fixierung des Materials wird im allgemeinen Alkohol bevorzugt, doch hebt SCHÄFFER hervor, daß namentlich für die Darstellung der Zellen MÜLLERsche Flüssigkeit Vorteile darbietet, zumal auch die Bacillenfärbung in solchen Präparaten gut gelingt.

Von Modifikationen der ZIEHLschen Methode hat sich mir speziell die von DARIER angegebene sehr bewährt: Alkoholfixierung, 2 Stunden in der Wärme Karbolfuchsin, 10 Proz. HNO_3 (vorsichtig), LÖFFLERS Methylenblau etc.

Eine ebenfalls gut brauchbare Färbung ist die von J. FICK: Alkoholfixierung, Paraffineinbettung, Fuchsin konzentriert in $2^1/_2$-proz. Karbolwasser 20—25 Minuten, Wasser, 95-proz. Alkohol $^1/_4$ Minute, 1 Proz. Jodgrün in 2-proz. Karbolwasser 2 Minuten, Alcohol absalutus bis zu lichtgrüner Färbung etc. LIE benutzt zur Färbung der Bacillen und der Mitosen Anilinwasser-Safranin und Hämatein. GURD empfiehlt Ueberfärbung in Hämatoxylin, dann 24 Stunden Karbolfuchsin bei 23° C, 15 Sekunden 1-proz. HCl-Alkohol, 95-proz. Alkohol etc. Ferner STORCH: Karbolfuchsin, salzsaures Anilin, Hämatoxylin, oder auch Gram oder Weigert mit Lithionkarmin oder Bismarckbraun.

Endlich gebe ich noch einige der von UNNA speziell empfohlenen Färbungsmethoden. Einbettung in Celloidin (wegen der Protoplasmafärbung besser als Paraffin). Der Kanada-Balsam muß vorher in Chloroform gelöst und in dickem Reagenzglas bis zur vollständigen Verdunstung des Chloroforms und der ätherischen Oele erhitzt werden; dann dem noch warmen Balsam einige Tropfen Chloroform zusetzen und vor jedem Gebrauch etwas erwärmen (wichtig wegen des Erhaltenbleibens der Bacillenfärbung). Die Färbung der Bacillen wird durch vorheriges Antrocknen der Schnitte verstärkt: Auflegen auf den Objektträger, festes Andrücken von Filtrierpräparat, sofort nachher Bedecken mit der Farblösung.

Darstellung der „Coccothrixform":

Polychromes Methylenblau 10 Minuten, abspülen, 1-proz. Lösung von rotem Blutlaugensalz 2 Minuten, abspülen, 1 Proz. Salzsäure-Alkohol 1 bis 2 Minuten (bis der Schnitt farblos); Alkohol, Bergamottöl, Balsam.

Differenzierung zwischen „lebenden und abgestorbenen Lepraorganismen".

Thymenviktoriablau eine Nacht, abspülen, 30-proz. HNO_3 5 Sekunden, Alcohol absolutus bis keine Farbe mehr abgeht, abspülen, Safranin (1 Proz.) 10 Minuten, abspülen, 30-proz. HNO_3 5 Sekunden, Alkohol, Oel, Balsam. Lebende Bacillen dunkelblau, tote gelb (seltener rot).

Darstellung der Fettsubstanz.

Fixierung in Flemmingschem Gemisch (24—48 Stunden), Spülung in fließendem Wasser, Alkohol, Celloidin.

Glyzerin mit 2 Tropfen 1-proz. Argentum nitricum für 12 Stunden im Dunkeln, Aq. dest., 10—20-proz. Lösung von unterschwefligsaurem Natron 6—12 Stunden, Aq. dest., Alkohol, Oel, Balsam (graue Bacillen mit tiefschwarzen Körnern).

Darstellung von Bacillen und Protoplasma.

Thymenviktoriablau eine Nacht, abspülen, konzentrierte ClNa-Lösung zwei Minuten, abspülen, absoluter Alkohol bis zur Entfärbung, 1-proz. Lösung von Pyronin 5 Minuten, abspülen, Alkohol, Oel, Balsam (Bacillen dunkelblau, Protoplasma, Kerne, Keratohyalin, Hornschicht dunkelrot).

Zur Darstellung der Kerne die gleiche Methode, aber statt Pyronin: 1-proz. wässerige Lösung von Safranin 5 Minuten, abspülen, 30-proz. wässerige Tanninlösung 5 Minuten, gut abspülen, Alkohol etc.

Wer sich noch eingehender für die Unnaschen Färbungen des Lepragewebes interessiert, muß seine „Histotechnik der leprösen Haut" im Original benutzen.

Kultivierung des Leprabacillus.

Versuche die Leprabacillen zu kultivieren sind in außerordentlich großer Zahl angestellt und publiziert worden. Trotzdem können wir leider den Satz voranstellen, daß eine sichere und brauchbare Kulturmethode noch nicht bekannt ist und daß von den zahlreichen, angeblich positiven Erfolgen nur wenige ernstere Beachtung verdienen. Ehe ich die Resultate wiedergebe, möchte ich zunächst hervorheben, welche Kriterien wir verlangen müssen, um eine Kultur wirklich als Leprabacillenkultur anerkennen zu können.

Das erste und oberste Postulat, die Pathogenität künstlich gezüchteter Mikroben experimentell zu erweisen, kann so lange nicht erfüllt werden, wie wir eine sicher beweiskräftige Methode der Tierimpfung nicht kennen. Ich werde unten über die bisher vorliegenden Resultate experimenteller Inokulation auf Versuchstiere berichten müssen. Schon hier aber kann ich hervorheben, daß der Beweis für die im Sinne der Lepra spezifisch pathogene Natur eines der bisher bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen noch nicht mit Sicherheit erbracht erscheint. Versuche am Menschen können bei einer so schweren Krankheit natürlich nur in ganz extremen Ausnahmefällen (s. u.) vorgenommen werden.

Wegen des Fehlens sicherer Tierversuche wird man mit um so größerer Strenge die anderen uns zur Verfügung stehenden Kriterien anwenden müssen.

Da ist in erster Linie zu betonen, daß die künstlich gezüchteten Mikroben in bezug auf morphologisches und tinktorielles Verhalten den uns von den menschlichen Krankheitsprodukten her bekannten Leprabacillen möglichst vollständig gleichen sollten. Gewiß kann man zugeben, daß manche Mikroorganismen sich nach beiden Richtungen in der Kultur anders verhalten, als im lebenden Organismus. Aber einmal trifft das für den nächsten Verwandten des Leprabacillus, für den Tuberkelbacillus, nicht zu. Dann haben die vertrauenswürdigsten kultivierten Leprabacillen (die von Emile-Weil, s. u.) typische Stäbchenform und Säurefestigkeit gehabt. Gewiß ist ferner zuzugeben, daß es „nicht unmöglich, wenn auch wenig wahrscheinlich ist, daß der Leprabacillus auf künstlichen Nährböden

seine tinktoriellen Eigenschaften ändert, seine Beziehungen zum Lepraprozeß durch andere Reaktionen dokumentiert. Es kämen dabei vorläufig wohl hauptsächlich die Agglutinierungsprobe und „Leprinreaktionen" in Betracht. Selbstverständlich müßten diese Reaktionen wirklich spezifischen Charakter tragen" (Scholtz & Klingmüller).

Hinzuzufügen wäre eventuell jetzt noch eine Komplementbindungsreaktion. Aber vorderhand wird man — in Uebereinstimmung mit Cornil, Emile-Weil u. a. — auf die Säurefestigkeit auch in den Kulturen besonderen Wert legen müssen, und zwar auf die Säurefestigkeit im eigentlichen Sinne, und nicht auf eine „mäßige" oder „abgeschwächte", wobei die Bakterien einer Entfärbung mit 1- oder 2-proz. Salpetersäure Widerstand leisten, und nicht auf eine Säurefestigkeit nur in gewissen Entwickelungsstadien oder Formen. Wenn Emile-Weil meint, daß man nur bei ganz frischen Eruptionen auf Kulturen rechnen könne, weil überall sonst der Bacillus wenig Vitalität und Vegetabilität haben dürfte, so ist dem entgegenzuhalten, daß wir doch in allen Lepromen Bacillen finden, welche einen vollständig „vitalen" Eindruck machen und daß in der Kultur die Bacillen den schädigenden Einwirkungen des Organismus entzogen werden. Es gelingen ja doch auch Kulturen aus tuberkulösem Gewebe, das nur spärliche Tuberkelbacillen enthält und das selbst im Tierversuch seine Virulenz nicht immer manifestiert.

Man wird ferner verlangen müssen, daß die Kulturen in Generationen weiter züchtbar sein müssen, nicht bloß, weil sie sonst ja nur für einzelne wenige Zwecke brauchbar wären, sondern auch, weil die Annahme, daß es sich wirklich um auf dem fremden Nährboden vermehrte Bacillen handelt, in der ersten Kultur schwer zu beweisen ist.

Bei allen Kulturen ist aber auch noch die Fehlerquelle zu berücksichtigen, daß andere säurefeste Bacillen die Erreger der Lepra vortäuschen können. Ich sehe dabei von der Möglichkeit einer Verwechselung mit Tuberkelbacillen, die im leprösen Organismus vorhanden sein können, ab; denn wir müssen bisher voraussetzen, daß diese sich durch den typisch ausfallenden Tierversuch (s. u.) von den Leprabacillen unterscheiden lassen. Es gibt aber außer diesen bekanntlich noch genug säurefeste Arten in der Außenwelt, und selbst die Möglichkeit, daß solche anscheinende Saprophyten sich als pathogen erweisen können, ist vorhanden (Smegmabacillen etc.).

Aus der Erfolglosigkeit der Kulturen und der Tierversuche den Schluß zu ziehen, daß die Bacillen in der Haut tot seien (s. oben), ist gewiß nicht berechtigt, zumal auch aus anderen Organen negative Resultate vorliegen. Und ebensowenig kann man das mit der Hypothese erklären, daß die Lepra nicht in allen Stadien übertragbar sei (Leloir und Wesener), oder daß nur die Lepra maculosa lebende, die tuberosa aber tote Bacillen enthalte (Wesener), oder daß ein Zwischenwirt oder ein Zwischenmedium notwendig sei (Hardy, Besnier, Leloir, Lutz).

Wenn ich jetzt auf die vorliegenden Befunde eingehe, so möchte ich zunächst hervorheben, daß eine große Anzahl von Autoren über ganz negative Befunde berichtet oder nur gelegentlich eine mehr oder weniger suspekte Kultur erhalten hat. Ich erwähne Hansen, Neisser (der auf seine früheren, anscheinend positiven Resultate

in erster Generation später kein Gewicht mehr gelegt hat), Arning, Schottelius, Roux, Novaro, Cornil, Chantemesse, Gravagna, Katz, Dacco, Wnukow, Mantegazza, Holst, Wolters, Wurtz und Bezançon, Griffon & Leredde, Sticker & Dieudonné (mit vielleicht einer Ausnahme), Krause (aërob und anaërob, auf Nährboden aus menschlichen Organen etc.).

Sehr eingehend haben Scholtz & Klingmüller ihre negativen Resultate mitgeteilt, die sie auf allen möglichen Nährböden mit anscheinend sehr günstigem Material erhalten haben (auch z. B. auf Agar mit Leprösenblut, mit Mucin, Hesses Nährboden für Tuberkelbacillen, Islamanoffs und Akspianzs Hautnährböden etc.). Viele ihrer Kulturen blieben ganz steril. Nur ganz vereinzelt wuchsen neben anderen Verunreinigungen einige Kolonien von „Diphtherideen", die aber von Lepraserum nicht besonders agglutiniert wurden.

Von positiven Befunden haben in früherer Zeit namentlich die Kulturen Bordoni-Uffreduzzis Beachtung gefunden, welcher 1887 einmal aus dem Knochenmark eines Leprösen nicht tierpathogene säurefeste Bacillen auf Pepton-Glyzerinserum und weiterhin auf Agar gezüchtet hat. Auch Gianturco hat ähnliche Befunde erhoben; weitere Bestätigungen sind nicht erfolgt. Auf die an diese Mitteilungen sich anschließende Diskussion gehe ich ebenso wenig ein, wie auf die als sicher oder möglicherweise positiv angesprochenen Erfolge von Boinet, Kanthack & Barclay (von ihnen selber revoziert), Beaven Rake, Backmaster, Thompson, Teich (auf alkalischem Kartoffelagar), Barannikow, Carrasquilla (Blutserum und Rinderbouillon), Puschtiwoi (Kartoffelsaft), van Houtoum (Fisch-, Rinderbouillon), auf die ganz kurzen Angaben von Much & Deycke und von Küster. Gjuberts Bakterien wachsen auf Kalbshirnemulsion in Glyzerinagar + Nährstoff Heyden polymorph, werden auf Versuchstieren wieder typisch, aber durch Phagocyten zerstört, ehe sie pathogen wirken können (?). F. Levys säurefeste Stäbchen gingen zuerst auf roter Rübe an.

Bis in die jüngste Zeit hat Campana behauptet, daß es ihm gelinge, anaërob aus leprösem Material Bacillen zu kultivieren, welche sich nicht als tierpathogen erwiesen, aber auch nicht säurefest waren, welche nach den früheren Angaben des Autors nur in neutralen festen Nährböden wachsen sollen, nach seiner letzten Mitteilung aber aus solchen auch in Bouillon einwachsen.

Diese Befunde wurden von Ducrey bestätigt, der die von ihm gefundenen Bacillen jodfest, nach Ehrlich auch säurefest, nicht aber gegen H_2SO_4 beständig fand. Wassermann hat Campanas Kulturen nicht als solche von Leprabacillen anerkennen können.

Serra züchtete aus drei Fällen von Lepra tuberosa (bei drei von Lepra mixta und einem von Lepra anaesthetica waren seine Versuche erfolglos) nach der Methode Campanas und nach der von Tarozzi (dem Nährboden werden frische tierische Gewebe hinzugefügt) 3—4 μ lange, dünne, gerade oder leicht gekrümmte, unbewegliche, in Gruppen gelagerte Bacillen mit abgerundeten Enden und, namentlich an älteren Kulturen, mit 1—3 hellen Stellen. Sie sind grampositiv und säurebeständig, aber nur gegen 1—2-proz. Salpetersäure (!). Serra hält die Bacillen für anaërob; sie sind für Tiere bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Injektion nicht pathogen. Für ihre Spezifizität sprechen nach Serra seine Agglutinations- und Komplementbindungsresultate (siehe auch bei Tierversuchen).

Auch Francisco I Vildosola glaubt in Zucker- oder Glyzeringelatine „Vaccinen" oder in einer CO_2- oder N-Atmosphäre Leprabacillen gezüchtet zu haben.

Eine besonders große Rolle haben bei den Leprakulturen Mikroorganismen aus der Gruppe der Diphtherideen und der Streptotricheen gespielt. E. Levy und Czaplewsky haben die von ihnen gezüchteten Mikroben schließlich selbst als nicht zu den Leprabacillen gehörig anerkannt. Analoge Befunde haben Shibayama & Murata und Kino erhoben. Auch Babes bezeichnet die verschiedenen, oft von ihm aus (12 Fällen von) Lepra kultivierten Diphtherideen nicht als die Erreger der Lepra, zumal es ihm bisher nicht gelungen ist, sie von bei anderen Prozessen gefundenen zu unterscheiden, wenngleich er namentlich die eine Art mit schnellerem und reichlicherem Wachstum, mit größeren Kolben

etc. weiterer Beachtung empfiehlt. In manchen Fällen hat sie BABES schwer oder gar nicht gefunden.

Auch SPRONCKS Befund von Pseudodiphtheriebacillen (aus zwei Fällen in vereinzelten Exemplaren) kann keine Bedeutung beanspruchen. Die von ihm angegebene stärkere Agglutinierbarkeit durch Lepraserum ist wohl von ROVERY, nicht aber von SCHOLTZ und KLINGMÜLLER bestätigt worden. Auch wenn sie zu Recht bestände, hätte sie nach BABES nichts zu bedeuten, da die Diphtherideen, die nach diesem Autor ja viel im leprösen Organismus vorkommen, diesen beeinflußt haben könnten.

Nach ZENONI stellt das auf 55 Grad erhitzte Serum von Leprakranken einen sehr günstigen Nährboden dar; aber auch die darauf gezüchteten Bacillen verlieren zum Teil ihre Säurefestigkeit und ähneln sehr den Diphtheriebacillen (siehe Tierversuche). Zu der gleichen Gruppe gehören auch die Bakterien KARLINSKIS, die er im Serum von auf der Haut Lepröser angelegten Blasen gezüchtet hat und die im Gegensatz zu den von BABES kultivierten auf normalem Serum nicht wachsen sollen.

Die Kulturen DEYCKES, welche für die Therapie ein großes Interesse gewonnen haben, werden von diesem selbst nicht für solche von Leprabacillen gehalten, während er früher geneigt war, in ihnen „die saprophytische Wuchsform" der Leprabacillen auf unseren künstlichen Nährböden zu sehen. Es scheint sich um Streptotricheen zu handeln, welche sich aus Lepraknötchen in steriler ClNa-Lösung nach frühestens 14 Tagen entwickeln (9 Fälle, 30 Leprome); sie wurden dann auf Agar oder Gehirnagar weiter gezüchtet und bilden strahlige Kulturen und in Bouillon Pilzdrusen. In jungen Kulturen sind diese Pilze säurebeständig; sie sind ferner grampositiv, unbeweglich und für Tiere nicht pathogen. Sie bilden das Ausgangsmaterial für das N a s t i n (s. bei Therapie).

Besonders wegen der mehr oder weniger ausgedehnten, von den Autoren als geglückt angesehenen Tierversuche machen die von KEDROWSKY, WILLIAMS, CLEGG, ROST, DUVAL und BAYON gezüchteten polymorphen und zu den Streptothrix- resp. Diphtheroidgruppen gerechneten Mikroben Anspruch auf Anerkennung als echte Leprabacillen.

KEDROWSKY, welcher zuerst auf einem wässerigen Auszug aus Placenta mit Agar, resp. Fleischpeptonbouillon, dann auf Serum-Nutroseagar etc. züchtete, rechnet seine Mikroorganismen mit den Tuberkel- und Diphtheriebacillen zu der Streptothrix- oder Aktinomycesgruppe. Er meint, daß der Leprabacillus nur ein Stadium in der Entwickelung eines den Aktinomyces ähnlichen Mikroorganismus sei. Sowohl in der Kultur wie im Tier- und im Menschenkörper kann der Bacillus säurefest und säureempfindlich sein (das letztere beweise keineswegs sein Abgestorbensein). Aus den Lepromen wachsen meist säureempfindliche Individuen, resp. diphtheroide, nicht oder nur in den Körnern säurefeste, selten verzweigte Fäden, die im Tierkörper wieder säurefest werden und sich als den Leprabacillen ganz gleiche Stäbchen aus ihm isolieren lassen. In den Retrokulturen aus Tieren wuchsen aber immer neben den säurefesten säureempfindliche Unterarten, von denen die letzteren im Tierkörper wieder in säurefeste übergehen. Auf die zahlreichen von KEDROWSKY angegebenen Details kann ich hier nicht eingehen. Ueber die Tierversuche mit seinen Kulturen siehe unten.

In ähnlicher Richtung bewegen sich die Untersuchungen von WILLIAMS. Auch er rechnet die von ihm kultivierten in bezug auf Form und Säurefestigkeit sehr wechselnden Formen zur Streptothrixgruppe. Er hat gezüchtet: nicht säurefeste Streptothrixfäden im Mycelstadium und mit Produktion von säurefesten Stäbchen, nicht säurefeste diphtheroide Bacillen, die säurefeste Stäbchen hervorbrachten, säurefeste Stäbchen („broken down stage of a streptothrix") und säurefeste Mycelfäden. Die nähere Charakterisierung aller dieser Formen, ihre Kultivierungsverhältnisse etc. muß ich übergehen. Auf die Tier- und therapeutischen Versuche komme ich noch zurück.

BAYON hat die Resultate KEDROWSKYS im wesentlichen bestätigt. Er hat speziell auf Placentarextrakt-Glyzerinagar Streptotricheen und Diphtheroide kultiviert, von denen die letzteren nur „säure-resistent" waren, hat aber bei seinen Tierversuchen (s. unten) Uebergänge in säurefeste Stäbchen gefunden. Er betont die zahlreichen Angaben in der Literatur über die verschiedene Säurefestigkeit je nach dem Nährmaterial und den Tierpassagen, über die ganz oder teilweise säurefesten aktinomycesähnlichen Mikroorganismen, über die Verzweigungen bei Diphtheroiden und bei Tuberkelbacillen und sucht auf diese Weise KEDROWSKYS und seine eigenen Resultate unserem Verständnis näher

zu bringen. Jedenfalls ist er überzeugt, daß Kedrowskys Mikroorganismus (und so auch der von ihm kultivierte) wirklich der Leprabacillus ist.

Ueber die Tierversuche und die Komplementbindung siehe unten.

Eine sehr merkwürdige Methode hat Clegg (1909) beschrieben. Ausgehend von der intracellulären Lagerung der Leprabacillen hat er einen Nährboden mit Amöben benutzt. Alkalischer Fleischbouillonagar wurde mit Amöben aus Dysenteriestuhl und ihren „symbiotischen“ Bakterien beschickt und, wenn diese gewachsen waren, mit Leprabacillen (aus Lepramilz und Ohrknoten) geimpft. Nach 6-tägigem Aufenthalt im Brutofen fanden sich dann zahlreiche Leprabacillen zusammen mit kurzen, plumpen, säurefesten Bacillen; die letzteren entwickelten sich bei weiteren Uebertragungen auf den gleichen Nährboden und konnten bis zur 10. Generation gezüchtet werden.

Diese Untersuchungen wurden in den „United States Public Health Reports“ 1910 bestätigt und erweitert (Currie, Brinckerhoff & Hollmann, ferner Musgrave & Clegg). Als Amöben wurden solche aus den Eingeweiden von Meerschweinchen in Reinkultur, als symbiotische Bakterien die Choleraspirillen benutzt und diese Mischkulturen zunächst bei Zimmertemperatur gehalten, dann 5 Tage bei 37°, um die Amöben zur Encystierung zu bringen (Verhinderung der Phagocytose); sie mußten viel Kondenswasser enthalten. Dann wurden sie mit Saft aus nicht ulzerierten Lepromen geimpft und nach 3 Wochen untersucht und eventuell weiter geimpft. Es konnten dann ohne Schwierigkeiten weitere Generationen erzielt werden. Später wurden durch Erhitzen auf 60° auch Reinkulturen erhalten, welche auf gewöhnlichen Nährböden mit orange- oder bräunlichgelber Farbe wuchsen, polymorph und in der ersten Zeit säurefest waren.

Rost ging von der Anschauung aus, daß die säurefesten Bacillen, die er deswegen als „achloretic“ bezeichnet, bei Anwesenheit von Chloriden nicht wachsen. Er züchtete daher auf salzfreien Nährböden (durch Destillation von Rinderextrakt, mit Ueberleiten von erhitztem Dampf, dialysierter Agar, dialysierte Fischbouillon) und fand, daß auf diesen Medien die Leprabacillen leicht wachsen. Der Nährboden, den er zuletzt empfahl, ist folgendermaßen zusammengesetzt: 250 ccm „destilliertes, flüchtiges Alkaloid“ von gekochtem Fisch, 250 ccm schwache Lemcobouillon ohne Salz und Pepton, 50 ccm Milch. Nach 3 Tagen geringes Wachstum am Grunde in zähen Massen, die aus säurefesten Bacillen bestehen. In Subkulturen auf Agar und Bouillon ebenfalls ohne Salz und Pepton wachsen sie schwach säurefest, werden es aber in Milch wieder stärker und bilden auf Agarplatten nach 5 Tagen stecknadelkopfgroße, opake, orangerote, im Zentrum erhabene, gebuckelte und feuchte Kolonien. Die in ihnen enthaltenen Bakterien ähneln im Anfang ganz den Leprabacillen, werden aber in älteren Kulturen und bei ungünstigem Verhalten des Nährmaterials und der Temperatur sehr polymorph, bilden degenerierte lange Formen, die nicht säurefest sind, aber in kleine säurefeste Gebilde zerfallen. Ueber die Versuche mit Leprolin und an Tieren s. unten.

Tidswell, Frank und Semple haben diese Resultate nicht bestätigen können.

Säurefeste polymorphe, diphtheroide Bacillen wollen auch Duval & Gurd 8mal aus Hautknoten und 2mal aus Nasensekret sowie aus experimentell erzeugter Tierlepra (s. unten) kultiviert haben. Duval hatte gefunden, daß Leprabacillen in Symbiose mit anderen Bakterien und bei Zusatz von Aminosäuren (z. B. Tryptophan und Cystin) züchtbar seien. Die Bakterien sollen durch Abspaltung von Aminosäuren aus dem Nährmaterial wirksam sein. Statt ihrer empfiehlt Duval dem Serum oder Eiweiß enthaltenden Nährboden sterile Trypsinlösung zuzusetzen. Auch auf Bananen mit 2 Proz. Cystin- oder Tryptophanzusatz wuchsen die Kulturen. Sie sollen sich in ca. 14 Tagen entwickeln und können dann auf demselben Nährboden oder auf Glyzerinagar mit Schildkrötenfleischsaft oder auf Novy-Mc Nealschem Agar mit Glyzerin weiter gezüchtet werden. Allmählich gewöhnen sie sich auch an die üblichen Nährböden, dann wachsen sie schnell und nehmen Diplobacillenform an. Auf flüssigem Material entwickeln sie sich wie die Tuberkelbacillen an der Oberfläche. Die in der ersten Generation farblosen Kolonien werden weiterhin zitronen- bis orangegelb. Duval & Gurd haben ihre Kulturen noch nach Monaten selbst unter ungünstigen Verhältnissen (ja in Mischkulturen bei Feuchtigkeit noch nach einem Jahr) virulent und lebensfähig gefunden. Sie haben sie auch noch aus Lepragewebe, das 8 Monate bei Zimmertemperatur in Salzwasser aufbewahrt war, züchten können. Das Temperaturoptimum für die Vermehrung ist bei 32° C, sie wachsen aber auch zwischen 10 und 39° C.

Reinkulturen können durch Erhitzen bis 60° (bei sporenfreien Verunreinigungen) oder durch intraperitoneale Verimpfung auf Mäuse gewonnen werden, die nach 10—14 Tagen getötet werden; sie bleiben bei 70° ($^1/_2$ Stunde) lebend. (Ueber Versuche mit Tieren etc. s. unten.) Aus dem letzten Bericht DUVALs (mit CREIGHTON WELLMANN) ist zu entnehmen, daß er einen dem CLEGGschen sehr ähnlichen chromogenen Stamm in 14 von 29 Fällen gefunden habe, der unter gewissen Bedingungen als nicht säurefester Streptothrix, als nicht säurefester Diphtheroid und als säurefester Bacillus wächst. In 8 Fällen isolierte er einen säurefesten nicht chromogenen, nur auf gewissen Nährböden (mit Aminosäuren etc.) wachsenden Stamm. Weder die Tier- noch die serologischen Versuche gestatten bestimmte Schlüsse über die pathogene Bedeutung dieser Mikroorganismen, da sie auch bei saprophytischen säurefesten Arten positiv ausfallen können. Immerhin glaubt DUVAL am ehesten an die pathogene Bedeutung dieses säurefesten Bacillus.

Einen eigenartigen Weg hat auch MARCHOUX beschritten, um Kulturen der Leprabacillen zu erhalten. Er hat Nasenschleim von Leprösen unter die Haut von Ratten gebracht und in dem Eiter des sich dadurch bildenden Abszesses lange Bärte von säurefesten Bacillen gefunden. Davon hat er einmal auf Glyzerin-Kartoffeln in Ascites lange Zöpfe von säurefesten Bacillen in Symbiose mit anderen Bakterien erhalten. Besser bewährte sich ihm die Methode, wenn er in Reagenzgläschen Stücke von Ratten- oder Schweinemilz auf Peptonzuckeragar bei 110° sterilisierte. Er erhielt dann unreine Kulturen von säurefesten Bacillen. Er glaubt, daß die unfärbbare Hülle der Bacillen im Nasenschleim (die er als „Globie“ bezeichnet) im Abszeßeiter zerstört und darum die Bacillen weniger säurefest und leichter kultivierbar werden. Von anderen säurefesten Bacillen aus dem Nasenschleim gehen Kulturen direkt an. MARCHOUX hält die Möglichkeit für gegeben, daß er wirklich Leprabacillen kultiviert habe*).

TWORT will durch Zusatz von zerriebenen abgetöteten Tuberkelbacillenkulturen zum DORSETschen Nährboden den Leprabacillen das Wachstum als feine, farblose Kolonien ermöglicht haben. Er züchtete sie aus Nasenschleim.

Spärlich, aber besonders vertrauenerweckend waren die Kulturresultate EMILE-WEILs, die ich deswegen etwas detaillierter wiedergebe.

Er beschrieb seine Methode folgendermaßen: Frische Leprome des Gesichts mit erweichtem Zentrum werden nach Aetherwaschung oberflächlich abgekappt, dann aus ihnen mit großer steriler Pipette ohne Aspiration und mit möglichster Vermeidung von Blutung ein kurzer Zylinder des kranken Gewebes entnommen und mit einem Spatel auf dem Nährboden zerdrückt. Nur von einem Kranken (unter vielen) und auch von diesem nur zeitweise hat EMILE-WEIL Kulturen erhalten; er schließt daraus, daß die Vitalität des Bacillus im Organismus meist schwach ist und nur bei den Eruptionen stärker wird. Auch seine Vegetabilität ist gering, wie die minimale Kontagiosität beweist (?). Wenn der Bacillus in vivo schlecht wächst, muß er das in vitro erst recht tun (siehe oben). Auf den gewöhnlichen Nährböden, denen für Tuberkelbacillen, Streptokokken, anaërob und aërob, mit und ohne Glyzerin oder Zucker, alkalisch und sauer etc. sind die Resultate immer negativ gewesen. Spärliche Kulturen sind am besten bei 37° oder auch bei 39° gewachsen auf:

1) Aq. 1000,0, Pept. Chapoteaut 20,0, Glykose 8,0, Glyzerin 20,0, Agar 24,0. Dem noch warmen nicht koagulierten, in Gläsern abgefüllten Nährboden wird 1:4 Pleuraserum zugefügt.

2) Aq. 1000,0, Seesalz 10,0, Glykose 8,0, Pept. 16,0, Agar 16,0. Zu zwei Teilen ein Teil Pleuraserum.

3) Meerwasser 1000,0, Glyzerin 40,0, Glykose 4,0, Pept. 20,0, Agar 20,0. Zu zwei Teilen ein Teil Pleuraserum.

Für diese Nährböden war der Zusatz des Serums notwendig; ihre durch das Pepton saure Reaktion war ungünstig. Einmal wurde auch auf einem ähnlich zusammengesetzten flüssigen Nährboden eine nicht weiter übertragbare Kultur erhalten. Von den künstlichen Nährböden bewährte sich noch am besten:

4) Eieragar. Bouillon aus 500,0 g Kalbfleisch in 750 g Meerwasser und 250 g Aq. dest. Alkalisieren, dazu 40,0 g Glyzerin, 8,0 Glykose, 10,0 Pepton, 20,0 Agar. In diesen erkalteten Agar ein Teil Eigelb auf 4 Teile Agar.

---

*) Während der Drucklegung erschien eine Publikation REENSTJERNAS, der auf einem eigenartigen Nährboden sehr polymorphe Bakterien aus leprösem Material kultiviert und damit selbst positive, aber sehr wenig beweiskräftig erscheinende Resultate bei Tieren erzielt haben will.

Am fünften Tage entwickelte sich eine weißliche Kultur, die 15—20 Tage wuchs, aber nie übertragbar war.

Am vorteilhaftesten war die Kultur auf lebendem Hühnerei. Nach Abbrennen des breiten Endes des Eies wurde ein kleines Loch hineingebohrt, dann die Pipette ins Eigelb versenkt (aspirieren um sicher im Eigelb zu sein!), leicht ausgeblasen, das Loch mit Wachs verschlossen; die Eier bei 37 oder 39° mit Watte umgeben gehalten. Nur 2 Kulturen gelangen. Man findet nach $1^1/_2$—2 Monaten ziemlich mühsam nach Entfernung des Schale in dem fast soliden Eigelb einen kleinen weißgelben Knoten, der nur aus Leprabacillen (ohne Zellen) besteht. Rein anaërob wachsen die Bacillen nicht. Auf den Agarnährböden erscheinen die Kolonien am 5. und wachsen bis zum 15.—25. Tag, sind weißgelb, fest, leicht verstreichbar. Die Bacillen haben die Charaktere junger Bacillen, sie wachsen zuerst auf Kosten der mit übertragenen Zellen, und da die Kultur bald aufhört sich zu vermehren und nicht weiter übertragbar ist, kann sie vielleicht nur auf Kosten dieser Zellen wachsen; nur in den Eiern schien sie auch ohne Zellen weiter zu vegetieren.

Ich möchte ferner hier noch erwähnen, daß Arning berichtet, er habe in Lepragewebe, das er in Wasser mazerierte, Schwärme von jungen Bacillen gesehen, woraus der Schluß berechtigt wäre, daß das Lepragewebe das Wasser zu einem brauchbaren Nährmaterial gemacht habe.

Nakano hat in allerjüngster Zeit leprabacillenhaltiges Material in die Leichen von japanischen Hausratten und Meerschweinchen übertragen und glaubt eine Vermehrung derselben (auch in verzweigten Formen) bis zum 4. Tage beobachtet zu haben; dann werden sie von Fäulnisbakterien überwuchert; auch eine Uebertragung auf Tierleichen gelang noch (2. Generation), nicht aber Reinkulturen.

Der Schluß, den wir vorläufig aus all dem hier Berichteten ziehen müssen — selbst wenn wir die nachher zu schildernden tierexperimentellen Resultate hinzunehmen — ist der: daß es vorläufig noch nicht gelungen ist, mit vollkommener Sicherheit und in praktisch brauchbarer Weise Kulturen der Leprabacillen darzustellen. Während Bertarelli für die Beweiskraft der Kedrowskischen Untersuchungen eintritt und dementsprechend auch die Kulturen Levys, Zenonis, Weils, Cleggs, Serras für sichere, die Bordoni-Uffreduzzis für wahrscheinliche Leprakulturen ansieht, erhebt Babes, trotzdem er Kedrowskis Resultate als auffallend anerkennt und manches für die Beziehungen der von ihm selbst wie von Kedrowski gezüchteten Mikroorganismen zur Lepra spricht, doch noch eine Anzahl von Einwänden.

Lepra bei Tieren.

Spontane Lepra bei Tieren? Inokulationsversuche mit leprösem Material und mit Kulturen von Lepra.

Ehe ich auf die Tierversuche mit leprösem Material eingehe, muß die Frage kurz erörtert werden, ob es eine spontan bei Tieren auftretende Lepra gibt. In der Literatur findet sich darüber eine, soweit ich sehe, kleine Anzahl von Angaben (wenn ich dabei zunächst von der „Rattenlepra“ absehe).

Im Volk hat man augenscheinlich in verschiedenen Ländern an Lepra der Tiere geglaubt. Einzelne solche Beobachtungen werden auch von Aerzten berichtet, aber der Nachweis, daß es sich dabei wirklich um Lepra gehandelt habe, steht überall aus. In Indien sollten Enten die Füße infolge von Lepra verlieren; Fayrer stellte aber fest, daß das einfach eine Folge zu festen Schnürens sei. Bei angeblich leprösen Enten aus Afrika fand Guild nichts von Lepra. Abraham glaubt, daß die als leprös aufgefaßten Erkrankungen von Mäusen, Schweinen, Hühnern und Enten Tuberkulose seien. Verschiedentlich wird berichtet, daß in Leproserien Haustiere leprös werden (ein Esel soll nach Simond tuberöse Lepra gehabt haben). Hunde, Katzen, Papageien, Schweine sollen in Leproserien bald leprös werden (Brosse), oder es wird wenigstens be-

tont, daß Tiere (Schweine und Hunde) in der nächsten Umgebung von Leprösen schwer aufzuziehen seien, resp. bald sterben (Forné). Die säurefesten Bacillen, welche Sticker in Fischen gefunden hat (s. unten), werden wohl kaum mit Leprabacillen identifiziert werden können.

All das spricht also nicht für das Vorkommen einer spontanen, wirklich mit der Menschenlepra identischen oder ihr sehr ähnlichen Tierlepra.

Eine Tierkrankheit aber, welche mit der Lepra unzweifelhaft mehr oder weniger ausgesprochene Analogien aufweist, ist die in den letzten Jahren mehrfach studierte lepraähnliche Erkrankung der Ratten.

Die ersten Beschreibungen rühren von Stefansky und Dean her. Die Affektion scheint in manchen Gegenden sehr häufig zu sein (Stefansky: 4—5 Proz. von Mus decumanus in Odessa befallen; Marchoux: häufig in den Egouts von Paris), in anderen sehr selten (z. B. nach Kitasato in Tokio, nach Walker & Wherry in Kalifornien), Rabinowitsch hat sie in Berlin, Walker, McCoy, Wherry haben sie in Amerika gefunden.

Sie tritt in verschiedenen Formen auf: nach Stefansky als rein ganglionäre und als Haut-Muskelform, nach Currie, Donald und Hollmann manchmal zuerst als Bronchopneumonie mit Septikämie, die, wenn die Tiere nicht in diesem Stadium sterben, in die chronische Form mit Haut- und Abdominalerkrankung übergehen kann. Auch in der Milz und im Herzblut haben die Autoren frühzeitig Bacillen gefunden. Die Lymphdrüsen sind in verschiedener Zahl, selten alle, befallen, hart, groß, gelegentlich mit einzelnen Erweichungsherden. Bei der Haut-Muskelform, bei welcher die Ratten schwer kachektisch werden, ist der Körper mit mehr oder weniger großen, weißlichen, haarlosen oder haararmen Herden bedeckt, auf denen sich (infolge von Traumen ulzerierende) bis bohnengroße Knoten entwickeln. Ueber der stark verdünnten Haut, unter der das Fettgewebe zu fehlen scheint, sind die Muskeln selbst bis zu einer Tiefe von 1 cm grauweiß, weich, zerreißlich. Auch bei dieser Form sind die Lymphdrüsen ergriffen. Die inneren Organe scheinen bei ihr nur selten zu erkranken, doch hat Dean die Bacillen auch im Nasenschleim, Walker in Leber und Milz gefunden; Mezinescu betont das Vorkommen von Nervenläsionen.

Der Bacillus der „Rattenlepra“ ist 3—5 μ lang, hat leicht abgerundete, manchmal etwas abgebogene Enden. Er färbt sich in Karbolfuchsin in der Kälte in 15 Minuten, bei Erhitzen in einigen Sekunden, er leistet der Entfärbung mit 5-proz. Schwefelsäure 5 Minuten Widerstand (Stefansky), ja bleibt auch bei Anwendung von 25-proz. Schwefelsäure gefärbt (Dean), entfärbt sich aber nach Kitasato in 3-proz. Salzsäurealkohol etwas schneller als der Leprabacillus. Nach Wherry wird er in 5-proz. Salpetersäure nicht entfärbt, wohl aber in 20-proz. salpetersaurem Alkohol. Er färbt sich ferner nach Gram, Kühne-Borrel, Claudius. Oft enthalten die Bacillen Granula. Sie finden sich in kolossaler Zahl intracellulär, speziell in großen endothelialen Zellen, die sie ganz ausfüllen und die so dicht aneinander liegen können, daß sie zu verschmelzen scheinen und die einzelnen Zellkonturen schwer zu unterscheiden sind. Auch Riesenzellen mit zahlreichen Bacillen und vakuolisierte Zellen kommen vor. Das Rete enthält wenig Bacillen. In der Cutis finden sich Zellen, welche den Virchowschen Leprazellen (abgesehen von den Vakuolen?) ähneln. Auch in den Lymphdrüsen und in den Endothelien der Blutgefäße liegen einzelne Bacillen. Von den Muskeln bleiben nur die von massenhaft Bacillen umgebenen Kerne übrig. Diese erhalten sich im allgemeinen sehr gut; die entzündlichen Erscheinungen sind minimal.

Kulturversuche sind im allgemeinen nicht gelungen (auch Currie & Hollmann nicht). 2mal wurden diphtherieähnliche, durch das Serum der kranken Ratten agglutinierbare Bacillen von Dean kultiviert; Hollmann berichtet über gelungene Kulturversuche nach Cleggs Methode (siehe oben). Die Krankheit konnte von Dean auf andere Ratten, nicht aber auf Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse und einen Affen übertragen werden. Stefansky sind die meisten Uebertragungsversuche mißlungen (nur bei intraperitonealer Infektion weißer Mäuse einige Male ein nicht typisches Resultat). Currie & Hollmann aber hatten positive Erfolge, auch wenn sie gesunde Ratten in die Käfige der kranken setzten. Agglutinationsversuche mit Serum Lepröser haben Wherry keine, Dean anscheinend positive Resultate gegeben. Aus seinen Komplement-

bindungsversuchen schließt MEZINESCU auf eine nahe Verwandtschaft mit den Leprabacillen des Menschen. Fliegen, welche von den Leichen der Ratten Bacillen in sich aufnahmen, scheiden sie in 24 Stunden wieder aus (WHERRY). Milben, welche auf den schwer kranken Ratten schmarotzen, enthalten die Bacillen in großer Zahl (ob für die Uebertragung von Bedeutung? [CURRIE, DONALD und HOLLMANN]). Versuche der Behandlung von infizierten weißen Ratten mit abgetöteten Bacillen ergaben keine Resultate, dagegen schien eine Vorbehandlung Erfolg zu haben (WHERRY).

In jüngster Zeit hat BAYON die Ansicht ausgesprochen, daß die menschliche und die „Rattenlepra" durch denselben Bacillus bedingt werden, weil spontane Rattenlepra und solche, die er durch seine Leprakulturen erzeugt hat, histologisch miteinander übereinstimmen, weil das Serum Lepröser (nicht aber Normalserum) die Bacillen der Rattenlepra und auch die aus ihr kultivierten Diphtheroiden nach DEAN (1:80) agglutiniert, weil er aus einer mit Rattenlepra geimpften Ratte einen säurefesten Bacillus kultiviert hat und weil ein mit Rattenlepra geimpftes Kaninchen mit Lepraantigen Komplementbindung ergab.

Aus alledem scheint hervorzugehen, daß diese Rattenkrankheit wirklich eine große Aehnlichkeit mit der menschlichen Lepra hat. Von Beweisen für eine Identität ist aber in dem bisher vorliegenden Material nichts zu finden.

Eine große Aehnlichkeit im bakteriologischen und histologischen Befund weist auch die „chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung des Rindes" oder „Enteritis chronica bovis pseudotuberculosa" (BANG) auf, welche nach dem Vorschlag von K. F. MEYER als „Enteritis hypertrophica bovis specifica" zu bezeichnen wäre. Die bisher nicht mit Sicherheit überwundene Schwierigkeit der Kultivierung ihrer säurefesten Bacillen, die wesentlich intracellulär liegen, und die Unempfänglichkeit anderer Tiere für diese Infektion beweisen ebenfalls, daß es der Lepra des Menschen in vielen und wesentlichen Punkten sehr ähnliche Tierkrankheiten gibt, und daß säurefeste, für die Tiere pathogene Bacillen in der Außenwelt vorhanden sind (die erwähnte Rinderkrankheit wird wohl hauptsächlich beim Weidegang erworben). Das ist wichtig auch für die Beurteilung der Tierexperimente mit menschlichem Lepramaterial.

Solche sind naturgemäß in sehr großer Zahl und schon sehr früh angestellt worden, und zwar teils mit unmittelbar vom Menschen entnommenen Bacillen, teils mit von solchen gewonnenen Kulturen (s. oben). Die Resultate waren entweder ganz negativ oder es kam zu lokalen, Bacillen enthaltenden Entzündungsherden, welche die Autoren teils als lokale Leprome mit Vermehrung der eingebrachten Bacillen, teils als Reaktionserscheinungen mit langem Erhaltenbleiben der letzteren deuten. Oder es entwickelten sich disseminierte Krankheitsprodukte, welche die einen als wirkliche Tierlepra, die andern als Tuberkulose oder auch als durch andere mehr oder weniger säurefeste Bacillen bedingt ansprechen.

Die überwiegende Mehrzahl der Leprologen steht auch wohl jetzt noch auf dem Standpunkt, daß die Lepra wenigstens auf die gebräuchlichen Versuchstiere nicht übertragbar ist. BESNIER, ABRAHAM u. a. sprachen es geradezu aus, daß die Lepra augenscheinlich eine ausschließlich dem Menschen zukommende Krankheit sei. Trotzdem aber scheint es bei den widersprechenden Ansichten notwendig, das tatsächlich vorliegende Material hier — wenn auch keineswegs in absoluter Vollständigkeit — zusammenzustellen.

Die meisten Experimente sind natürlich mit reichlich Bacillen enthaltendem Material von tuberöser Hautlepra vorgenommen worden.

Erfolglos waren die Versuche von HANSEN (Affen, Katzen, Kaninchen), von KOEBNER (an einem Affen [Subcutis, Cutis der Ohren und Lider, Schleimhaut der Unterlippe; Resultat fraglich, Exitus an Tuberkulose]; ferner an Meerschweinchen, weißen Ratten, weißen Mäusen [subkutan], Kaninchen [vordere Augenkammer], Tauben und Aalen [subkutan], Schlammpeitzgern [Muskeln], Fröschen [Lymphsack]). Negativ waren im wesentlichen auch NEISSERS Versuche (an 24 Kaninchen kein Erfolg; bei 2 Hunden entstanden nach subkutaner Impfung lokale Entzündungsherde, welche nach histologischem und Bacillenbefund den menschlichen Lepromen ähnelten). Erfolglos waren ferner die Bemühungen von LELOIR, von WOLTERS (vordere Kammer, Haut- und Peritoneum von Kaninchen, Meerschweinchen, Hausmäusen, einmal Eiterung und Perforation der vorderen Kammer, zahlreiche Bacillen im Eiter, dann völlige Resorption); von THIN (Katzen und Affen); von SCHOTTELIUS (Affen und andere Tiere, subkutan, intravenös); von BARCLAY und KANTHACK (ein Affe, zwei Katzen, 2 Kaninchen); von JOSEPH (an Schweinen); von KATZ, FAVRAT und CHRISTMANN; von BEAVEN RAKE (Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen); von BOINET (Blut und Lepraknoten und Sekret von Ulzerationen auf junge Hunde, Ziegen, Makaken übertragen); von HOLST (die im Kaninchenauge entstehenden Knoten weisen nur die verschiedenen Entwickelungsstadien der Entzündung um das Impfmaterial auf; auch der Versuch, die Virulenz durch Tierpassage zu steigern oder die Bacillen erst nach Aufenthalt im Brutofen zu verimpfen, fiel negativ aus. Die sogenannten „lokalen Leprome" bei den Tieren enthalten nur in der ersten Zeit zahlreiche Bacillen, später nur wenige oder keine mehr). Ich erwähne weiter die resultatlosen Bemühungen von HILLAIRET und GAUCHER an Schweinen, von ROBNER an Fischen*); von VIDAL, KOCH, ARNING, CALDERARO, von KITASATO (der allerdings, ohne weitere Details, angibt, daß er einige Male junge Katzen bei subkutaner oder intraperitonealer Impfung etwas empfänglich fand, und der bei einem Orang-Utang 40 Tage nach der Impfung in die vordere Augenkammer kleine Knötchen auf der Iris sah); von KRAUSE (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse); von VEROTTI (vordere Kammer bei Kaninchen, miliare Knötchen ohne Bacillenproliferation und ohne weitere Ueberimpfbarkeit; WASSERMANN negativ). TASHIRO berichtet ebenfalls nur ganz Negatives, trotz zahlreicher, mannigfach variierter Versuche. (Kaninchen: Bauch- und Schädelhöhle, submuköses Gewebe der Nase, Conjunctiva, Hoden mit und ohne Verletzung. Meerschweinchen: intraperitoneal und subkutan. Hühner: Kamm und Muskulatur. Kanarienvögel und Tauben: subkutan. Affe: Bauchhöhle und Hoden.) CAMPANA fand nach Inokulation ins Gehirn und in den Wirbelkanal bei Kaninchen und Meerschweinchen nach 3—4 Monaten nie Bacillen. Auch Versuche an Hühnern, Maulwürfen, Affen etc. schlugen fehl. STICKER verrieb bacillenhaltigen Nasenschleim in der Nasenhöhle von Affen und konnte bei allerdings zu kurzer Beobachtungszeit kein Resultat konstatieren. AZZAROLLO fand bei Hunden und Kaninchen keine Vermehrung der Bacillen und keinen Uebergang in die benachbarten oder in die inneren Organe; sie blieben verschieden lange Zeit an der Inokulationsstelle liegen und riefen dort Entzündung, eventuell auch Eiterung hervor. Auch im Hammelhoden fand GARIBALDI nach einiger Zeit nur noch säurefeste Trümmer der Bacillen. JEZIERSKY hielt Meerschweinchen im Zimmer eines Leprösen, rieb Bacillen in ihre Nasen ein, injizierte sie bei Kaninchen in die Nervenscheide, subkutan und intravenös, bei Meerschweinchen intraperitoneal, konnte sie aber nie in den Organen wiederfinden. CHIRIVINO hat bei seinen Augenimpfungen Veränderungen beobachtet, die, obwohl sie „à distance" von der Inokulationsstelle auftraten, nach ihm doch nur auf die eingebrachten Bacillen zurückzuführen sind (WASSERMANNsche Reaktion bei solchen Tieren negativ). Als fraglich bezeichnen BABES und KALINDERO ihr Resultat bei einem Affen.

Neben manchen negativen glaubte DAMSCH auch positive Resultate erzielt zu haben, und zwar in der vorderen Kammer von Kaninchen; er fand Veränderungen der Cornea, Beläge auf der DESCEMETschen Membran und auf der vorderen Linsenkapsel und in diesen sowie in der Iris und im Ciliarkörper bacillenhaltige Zellen. Auch in der Umgebung von Lepragewebe, das er bei Katzen subkutan und intraperitoneal eingebracht hatte, war Granulationsgewebe mit großen bacillenhaltigen Zellen vorhanden. DAMSCH meint danach eine

---

*) Gar nicht brauchbar sind (nach BAYONS Bericht) COURETS Versuche mit Fütterung von Lepragewebe bei Goldfischen (einzelne säurefeste Bacillen in den Geweben).

lokale Lepra erzeugt zu haben. Analoge Resultate erzielte Vossius am Auge; auch er nimmt eine Vermehrung der Bacillen und ihre Verbreitung in der Umgebung des Gewebsstückes an, konnte aber ebenfalls eine Generalisierung nicht konstatieren. Auch Babes hat Leprabacillen in der Haut von Ratten nach Monaten „zu mäßiger Vermehrung bringen" können; die aus leprabacillenhaltigen Zellen bestehenden Knötchen bildeten sich aber zum Teil zurück.

Dagegen glaubten Melcher & Ortmann in viel diskutierten Versuchen den Beweis erbracht zu haben, daß man bei Kaninchen auch metastatische Lepra erzeugen könne. Sie haben bei 3 Tieren mehrere Monate nach Impfung von Lepromgewebe in die vordere Kammer neben den Augenveränderungen in den Lungen oder auch in vielen anderen inneren Organen disseminierte Krankheitsherde gefunden, von denen speziell die in Lungen, Darm und Lymphdrüsen eingehender untersucht wurden. Trotz mancher Aehnlichkeiten mit Tuberkulose sind doch wesentliche Unterschiede vorhanden gewesen (knollige Geschwulstmassen in der Submucosa des Darmes mit käsiger Erweichung und Ulzeration etc.). Vor allem sprach die Massenhaftigkeit der Bacillen, ihre fast ausschließlich intracelluläre Lagerung und ihr tinktorielles Verhalten nach dem Verfahren Baumgartens (s. oben) für die lepröse Natur dieser experimentellen Veränderungen. Hansen & Looft fanden die Präparate nicht gleich der Tuberkulose, aber auch nicht gleich der Lepra. Sie erwägen die Möglichkeit, daß die Lepra bei Tieren anders verläuft als beim Menschen, oder daß es sich um eine besondere Tierkrankheit handle, weil Nielsen in Bergen bei Mäusen ähnliche Läsionen gefunden habe (ob Mäusetuberkulose?).

Im Gegensatz zu Melcher und Ortmann ist Wesener bei seinen Versuchen zu dem Resultat gekommen, daß die in der Iris entstehenden Knötchen zwar noch nach 6—8 Wochen Bacillen enthalten, daß es sich aber dabei nicht um eine Vermehrung handelt. Er hat mit Injektion einer Emulsion von einem getrockneten leprösen Hautstück bei zwei Kaninchen multiple Knoten mit epithelioiden und Riesenzellen und Nekrose und teils vielen, teils spärlichen Bacillen gefunden, die er ebenso wie ein Darmgeschwür für tuberkulös hält; diese Deutung geben er und Hueppe auch den Befunden von Melcher & Ortmann, während Baumgarten und C. Fränkel für die lepröse Natur aller dieser Veränderungen eintreten. Von anderer Seite waren Untersuchungen darüber angestellt worden, wie sich abgetötete Leprabacillen im Tierkörper verhalten. Während Campana ungefärbte und gefärbte Bacillen aus 3 Jahre in Alkohol konserviertem Material nach 24 Stunden wiederfand, hat Leloir, der sie noch nach $2^1/_2$ Jahren in den intraperitoneal eingeimpften frischen Stücken färbte, das gleiche Resultat auch nach Einverleibung von 3 Jahre in Alkohol gehärtetem Material erhalten. Bei analog angestellten Vergleichsversuchen mit in Alkohol gehärtetem tuberkulösem und leprösem Material konnte Wesener konstatieren, daß die Leprabacillen im Gegensatz zu den Tuberkelbacillen ihre Form und Färbbarkeit auffallend lange und gut bewahren. Das stimmt, wie Wolters hervorhebt, auch damit überein, daß Arning, Rake & Sallard die Konservierung der Leprabacillen in der Leiche wie selbst in faulendem Wasser lange Zeit hindurch konstatiert haben.

Auch darüber, wie lange sich die Leprabacillen im Tierkörper halten können, sind die Ansichten geteilt, da Lecca nur 12 Tage, Wolters mehrere Monate, Leloir aber, wie erwähnt, $2^1/_2$ Jahre angibt. Lie fand die Bacillen in den Lymphdrüsen inokulierter

Tiere noch nach 3 Monaten, an den Impfstellen selbst noch länger. Genauere Untersuchungen über diese Frage hat Iwanow angestellt. Eine größere Anzahl intraperitonealer und subkutaner Injektionen von Emulsionen aus Hautlepromen ergab, daß die Bacillen schnell von Phagocyten, besonders Makrophagen, aufgenommen werden, daß sie aber noch nach 8 Monaten außerordentlich zahlreich und gut erhalten sind. Einige gelangen immer in die innern Organe, in die Lymphdrüsen, Milz, Leber, Nieren (ähnlich Zenoni). Aber auch durch Hitze abgetötete Leprabacillen finden sich noch nach 2 Monaten zahlreich im Epiploon. Nur bei einem ins Peritoneum injizierten Tier glaubt auch Iwanow nach Monaten im Epiploon Veränderungen gesehen zu haben, welche für die Möglichkeit der Vermehrung der Bacillen im Meerschweinchen sprechen.

Aehnliche Resultate wie Melcher & Ortmann, Damsch, Vossius erzielte auch Barannikow. Wnukow will 14mal unter 20 Inokulationsversuchen an Kaninchen von ihm für tuberkulös gehaltene Veränderungen erzeugt haben. Sehr merkwürdig sind auch die Resultate Thiroux', der mit Material von einem Leprom bei Kaninchen eigentümlich langsam verlaufende und lokalisierte, anscheinend tuberkulöse Erkrankungen des Auges, große Tumoren in den Viscera etc. erhielt. Die Tiere starben zum Teil in einem ausgezeichneten Ernährungszustand, ebenso auch solche, die mit Material von der ersten Generation von Kulturen geimpft waren. Die Inkubationszeit und Lebensdauer der erstgeimpften Tiere war auffallend lang (z. B. 20 Monate). Trotzdem von einem Tiere eine Kultur anging, die der von Tuberkelbacillen glich und auch tierpathogen wirkte (ebenfalls sehr große Tuberkel), wirft der Verfasser die Frage auf, ob es nicht doch auch im Hinblick auf die früheren Experimente möglich sei, anzunehmen, daß die Leprabacillen im Tier in Tuberkelbacillen übergehen könnten (wie auch epidemiologisch der Wechsel zwischen Tuberkulose und Lepra in den einzelnen Ländern auffallend sei!). Yamada, Toyama und Kurita fanden nach intraperitonealer Injektion einer Lepraknoten-Emulsion bei den (nach 34, resp. 71 Tagen) gestorbenen Mäusen lobuläre, pneumonische Infiltrationen, perivaskuläre Infiltrationen in der Leber und in diesen Herden, wie im Fettgewebe und in den Lymphdrüsen zahllose Leprabacillen (zit. nach Sugai).

Auffallende Resultate hat Sugai erzielt. Er hat einen steril hergestellten Brei von möglichst frischen, großen Lepraknoten in die Bauchhöhle (seltener in die Brusthöhle, intravenös etc.) injiziert. Die meisten und anscheinend erfolgreichsten Versuche hat er an japanischen Tanzmäusen gemacht. Die Tiere waren 3—4 Wochen nach der Impfung etwas schwach, manchmal aber machten sie einen ganz gesunden Eindruck. Sie starben spontan oder wurden nach verschieden langer Zeit getötet und hatten dann in der Bauchhöhle zahlreiche kleinere und größere (bis erbsengroße) Granulome, zum Teil mit verkästen Zentren, mit wenig Rund- und zahlreichen Epithelioidzellen, die sehr reichlich Leprabacillen enthielten; auch „vakuolisierte Leprazellen", „endarteriitische" oder perivaskuläre Veränderungen in der Leber mit Leprabacillen, Bacillen in Epithelioidzellen in den Mesenterial-, Bronchial- und Halsdrüsen und in der Pleura wurden beobachtet. Zweimal gelang die Uebertragung auf weitere Mäuse. Inokulationen mit abgetöteten Bacillen ergaben nie solche Resultate. Weniger günstige, aber doch auch positive Erfolge wurden bei Meerschweinchen erzielt, doch scheint „die Lepra der Meerschweinchen" nach einiger Zeit spontan zu heilen. Auch einige Ergebnisse bei einem Affen, bei Ratten und Kaninchen, einem Hunde, einer Katze waren nicht sehr überzeugend. Sugai sieht die Empfänglichkeit der Tiere, selbst der japanischen Tanzmäuse, als eine schwache an. Ob man auch seinen Versuchen den Einwand entgegenstellen kann, daß es sich nur um die eingebrachten Bacillen gehandelt hat, weil nur eine Passage versucht wurde (oder gelungen ist?), wie Marchoux & Bourret meinen, bleibt abzuwarten. Interessant ist, daß Meerschweinchen auf eine erste intraperitoneale Injektion von Lepraemulsion nicht, wohl aber auf eine zweite nach 2—3 Wochen vorgenommene fast immer krank wurden und sogar starben. Duval hat Ratten und weiße und japanische Tanzmäuse mit Material von einem Fall von tuberkulöser Lepra (mit Fieberattacken) inokuliert und bei zwei weißen Mäusen, die nach 14 Tagen starben, im Peritonealraum Leprabacillen in Reinkultur und im Peritoneum, im Mesenterium etc. zahlreiche grauweiße Knöt-

chen, die mikroskopisch Lepraknötchen glichen, sowie im Exsudat Makrophagen mit Leprabacillen gefunden. Bayon hat mit Leprommaterial im Hoden einer Ratte einen Knoten mit säurefesten Bacillen hervorgerufen und mit diesem einen analogen Knoten bei einer weiteren Ratte. Nakano hat in allerletzter Zeit seine Resultate von Impfungen mit fein verriebenem und filtriertem Material von nicht behandelter tuberöser Lepra publiziert. Er hat mit intraperitonealer Injektion bei japanischen Hausratten Mutilationen, Alopecie, lepröse Prozesse vor allem in der Milz, aber auch in anderen Organen hervorgerufen, ferner bei Kaninchen und Meerschweinchen neben viszeralen Lokalisationen nach intraperitonealer Injektion Hornhautleprome (einmal Vestibularerkrankung). Es gelang auch eine Uebertragung von Ratte auf Ratte.

Aus jüngster Zeit liegen dann auch noch Versuche von Stanziale vor, welcher sich wieder des Kaninchenauges bediente. Er konnte konstatieren, daß Aufschwemmungen von Leprabacillen in Flüssigkeiten niemals positive Resultate ergaben. Stückchen von möglichst frischem bacillenreichen Gewebe aber, namentlich, wenn sie nicht zu klein waren, führten, nachdem die ersten entzündlichen Reaktionserscheinungen vorbei waren, und nach einer längeren Inkubationszeit zur Bildung von Knoten, welche im Zentrum aus Epithelioid- und Riesenzellen, an der Peripherie aus Rundzellen bestanden, die nekrotisch wurden und in denen eine nach dem Verfasser unzweifelhafte Vermehrung der Bacillen stattgefunden hatte. Weiterhin ist ihm auch der Nachweis von Irisknötchen entfernt von der Inokulationsstelle und die Uebertragung von Kaninchen auf Kaninchen, sowie der Nachweis positiver Wassermannscher Reaktion bei seinen Tieren (vorher Reaktion negativ?) gelungen (cf. dazu oben Chirivino). Er ist überzeugt, daß die Differenzen im Verlauf nach Inokulationen von Bacillenemulsionen und von Gewebsmaterial darin begründet sind, daß bei den letzteren die Bacillen Gelegenheit haben, sich in dem mitübertragenen menschlichen Gewebe zu vermehren und sich an das der Tiere zu gewöhnen; daher auch die deutliche Inkubationszeit. Kontrolluntersuchungen mit erhitztem Lepramaterial und normaler Haut ergaben negative Resultate. Truffi, welcher analoge Versuche gemacht hat und zu ähnlichen Resultaten gekommen ist, betrachtet diese viel kritischer. Die Wassermannsche Reaktion ist bekanntlich beim Kaninchen schwer zu verwerten und die Herde „à distance“ können durch verschleppte tote Bacillen bedingt sein. Am auffallendsten ist ihm das Vorkommen gut gefärbter nicht degenerierter Epithelioidzellen in der Iris etc., sowie das plötzliche Wiederauftreten von Entzündung. Gelöst ist auch nach ihm die Frage nicht.

Tedeschi gibt an, mit Blut und Gewebe von Lepraknoten bei Kaninchen und Meerschweinchen Meningoencephalitis und Meningomyelitis mit zahlreichen Bacillen erzeugt zu haben. Einen Affen hat er nach Inokulation in die Dura des Rückenmarks paraplegisch werden sehen; nach dem am 8. Tage erfolgten Tode fand er das Rückenmark in eine rotgelbe, weiche Masse aus Rund- und epithelioiden Zellen eingehüllt; in diesen, im Subarachnoidealraum etc. fanden sich zahllose Bacillen, ebenso in der parenchymatösen Hepatitis und im Milztumor. Da die Kulturen steril blieben, glaubt Tedeschi, daß es sich um Leprabacillen gehandelt habe.

Während die meisten früheren Versuche an Affen, wie erwähnt, teils ganz negative, teils fragliche Resultate ergaben, hat Ch. Nicolle 1906 bei einigen niederen Affen immerhin bemerkenswerte Erfolge erzielt. Zuerst traten nach Injektion von Material aus jungen Knoten nach längerer Zeit Knötchen auf, die wieder resorbiert wurden. Wenn aber immer wieder Injektionen gemacht wurden, erwiesen sich die Affen empfindlicher, die Knötchen entstanden schneller und involvierten sich langsamer. In einem solchen Knoten fand Nicolle in einer Ansammlung von Lymphocyten und großen Mononukleären einzelne Bacillen (keine Globi).

Marchoux & Bourret implantierten ein kleines Stückchen eines schon behandelten, wenig Bacillen enthaltenden Leproms unter die Oberhaut eines Schimpansen. Es entwickelte sich ein Knoten, der sich langsam vergrößerte und nach etwa 3 Monaten wieder verkleinerte. Entnahme von Blut in der Umgebung ergab Leukocyten mit einzelnen Bacillen, aber nicht in der charakteristischen Lagerung wie beim Menschen und mit Degenerationszeichen. Nach dem Tode des

Schimpansen, über 3 Monate nach der Impfung, fanden sich in den inneren Organen keinerlei Zeichen von Lepra. In dem Knoten lagen im Zentrum die Reste des menschlichen Gewebes mit wenig Bacillen, in der peripherischen Entzündungszone waren reichlich Bacillen in mononukleären Zellen vorhanden, manchmal selbst Globi; einzelne Bacillen fanden sich auch in dem noch peripherischer gelegenen organisierten Bindegewebe. MARCHOUX & BOURRET lassen es trotz dieser Befunde (speziell mit Rücksicht auf Experimente BORRELS mit toten Tuberkelbacillen, die ähnliche Bilder ergeben hatten), unentschieden, ob es sich bei diesem Knoten wirklich um eine Vermehrung der Bacillen gehandelt habe, obgleich eine Art lokaler Reaktion nach Verabreichung von Jodkali an die bei menschlicher Lepra beobachtete Jod-Ueberempfindlichkeit (s. unten bei Diagnose) erinnerte.

Weitere Versuche NICOLLES an einem Schimpansen und mehreren niederen Affen haben sehr wesentliche Resultate nicht gegeben. In einer letzten Mitteilung von NICOLLE & BLAIZOT wird betont, daß man sich zur Inokulation junger Leprome von unbehandelten Kranken bedienen müsse, daß die Wiederholung der Impfung die Inkubationszeit verkürze, daß bisher wesentlich nur lokalisierte und bald heilende, gelegentlich auch erweichende und bacillenarme Leprome erzielt wurden, daß aber bei einem Schimpansen eine gewisse Tendenz zur Ausbreitung, jedoch nicht zur Generalisierung sich zeigte. Auch SILBERSCHMIDT hat bei einem Pavian bei oft wiederholten Einimpfungen von erweichtem Leprommaterial fibromähnliche Bildungen erzielt, die nach Wochen oder Monaten sich wieder zurückbildeten, aber immer wieder — und zwar ebenfalls mit abgekürzter Inkubationszeit — erzeugt werden konnten. Im Glaskörper des mit dem gleichen Material geimpften Kaninchenauges fanden sich nach 10 Monaten Eitermassen ohne Bacillen.

Wenn wir zum Schluß die mit Lepragewebe und Emulsionen von solchem gemachten Tierversuche — für die Vollständigkeit der vorstehenden Darstellung kann ich nicht einstehen — überblicken, so müssen wir zugeben, daß *die bisher erzielten Resultate außerordentlich spärlich sind.* Daß die Leprabacillen oft lange im Tierkörper erhalten bleiben, daß sie entzündliche Veränderungen bedingen, welche denen der Tuberkulose und gelegentlich selbst denen der typischen tuberösen Lepra ähnlich sind, kann man zugeben. Und in einzelnen Versuchen ist möglicherweise wirklich eine lokale Vermehrung der Leprabacillen eingetreten. Nach dem, was wir neuerdings bei der experimentellen Uebertragung der Lues auf Kaninchen erlebt haben, wird man die Inkonstanz der Befunde nicht mehr unbedingt gegen die Deutung einzelner positiver Inokulationsresultate als lokaler Leprome anführen können. Und selbst die Möglichkeit der Generalisierung einer leprösen Infektion in einzelnen der berichteten Fälle wird man nicht ohne weiteres leugnen wollen, da ja auch bei der Lues der Kaninchen und der niederen Affen einige Individuen luetische Exantheme bekommen haben, welche dem typischen Bild dieser Tierkrankheiten fremd sind. Die Annahme, daß es sich bei allen vermeintlichen positiven Resultaten immer um Tuberkulose gehandelt habe, ist doch auch nur eine bisher nicht bewiesene Hypothese (wenn man von THIROUX' Kulturerfolg absieht, der aber doch auch eigenartig genug ist!). KEDROWSKY & BAYON betonen mit Recht, daß von unserem heutigen Standpunkt aus das tuberkuloseähnliche Aus-

sehen der Läsionen bei den inokulierten Tieren nicht ohne weiteres für Tuberkulose und gegen Lepra spricht (cf. unten bei pathologischer Anatomie). BAYON sieht die Versuche von MELCHER & ORTMANN, STANZIALE etc. als gelungene Uebertragungen an. Ich kann also diesen Abschnitt ebenfalls nur mit einem „Non liquet" abschließen*).

Das ergibt sich auch aus einer Gegenüberstellung der Ansichten in den beiden neuesten bakteriologischen Lehrbüchern. KOLLE & HETSCH erklären, daß es noch nie gelungen ist, bei Tieren, auch nicht bei Affen, eine der Lepra ähnliche Veränderung oder überhaupt eine „wirkliche Infektion, d. h. durch Vermehrung der Leprabacillen im Tierkörper bedingte spezifische Krankheitserscheinungen zu erzielen". Im Gegensatz dazu sieht BAUMGARTEN auch jetzt noch „die von DAMSCH, VOSSIUS und namentlich die von MELCHER & ORTMANN erhaltenen positiven Experimentalergebnisse — — als vollgültige Beweise einer gelungenen Uebertragung auf Tiere an". Aber auch er muß die „Unbeständigkeit und Ungleichmäßigkeit" der Resultate und den Mangel „fortlaufender Beobachtungen über die histologische Entwickelung der Produkte der Impflepra" zugeben. Wenn man bedenkt, wie verschieden sich die Spirochätenstämme gegenüber Kaninchen verhalten, so wird man die Hoffnung, einmal einen tiervirulenten Leprabacillenstamm oder eine wirklich geeignete Inokulationsmethode zu finden, nicht aufgeben, so skeptisch man auch das bisher Erzielte beurteilen mag.

Außer mit Lepramaterial, das unmittelbar von Menschen entnommen war, hat man auch eine große Anzahl von Tierversuchen mit den oben besprochenen Kulturen vorgenommen, die mit mehr oder weniger großer Bestimmtheit als solche von Leprabacillen angesprochen wurden. Während unter anderem CAMPANA und BORDONI-UFFREDUZZI immer negative Resultate erzielten, liegt auch eine Anzahl positiver Befunde vor, welche oft mit großer Bestimmtheit als leprös bezeichnet und damit als weitere Beweise für die spezifische Natur der kultivierten Bakterien angesehen wurden. So wenig ich bisher von der Beweiskraft aller dieser Experimente überzeugt bin, so muß ich doch der Objektivität wegen auch diese Ergebnisse in aller Kürze wiedergeben.

---

*) Anmerkung bei der Korrektur. MUCH hat jüngst durch eine sehr eigenartige Methode bei Tieren Veränderungen mit Leprabacillen erzielt. Er hat Meerschweinchen und Ziegen mit den nach seiner und DEYCKES Methode durch organische Säuren aufgeschlossenen Tuberkelbacillen immunisiert (sc. gegen Tuberkulose) und ihnen dann Leprabacillen injiziert, die aus Lepromen durch Antiformin gewonnen waren; während Kontrolltiere nicht reagierten, bekamen die immunisierten Meerschweinchen, besonders aber die mit reichlicheren und wahrscheinlich lebensfähigeren Bacillen injizierten Ziegen Infiltrationen, Geschwüre, resp. sehr große Erweichungsherde und Stränge von tuberkuloidem Granulationsgewebe, mit mehr oder weniger zahlreichen Bacillen, bei welchen durch Kultur- und Tierversuche die tuberkulöse Natur ausgeschlossen werden konnte. Die Tiere reagierten dann auch überhaupt zum ersten Male oder wenigstens viel stärker als vorher im Komplementbindungsversuch gegen Leprabacillen. Die Infektion hatte also anatomisch und biologisch gehaftet. (Immerhin ist damit noch nicht streng bewiesen, daß die Leprabacillen bei den Tieren wirklich zu einer Infektion, d. h. zu einer Proliferation im Gewebe geführt haben; denn auch tote Tuberkelbacillen können in einem überempfindlichen Organismus sehr starke Gewebswucherungen und -Zerstörungen hervorrufen. Daß die Leprabacillen wie auch andere Infektionserreger tuberkuloides Gewebe bedingen können, ist wohl schon lange anerkannt; das „Dogma, als ob nur ein typischer Tuberkelbacillus fähig sein könnte, Tuberkel zu erzeugen", ist also bereits kein Dogma mehr).

ZENONIS Kulturen sollen weiße Mäuse in 2—13 Tagen getötet haben; bei der Sektion ergaben sich exsudative Prozesse oder Granulome mit intracellulären Bacillen, aber ohne andere lepröse Veränderungen (bei Meerschweinchen und Kaninchen nur entzündliche Reaktion, bei Ratten lokale Entzündung und neue Knoten mit Bacillenvermehrung).

Auch BARANNIKOW gab an, mit seiner Kultur an Kaninchen auch einen sogenannten „Pannus leprosus“ erzeugt zu haben; dabei sollen die zunächst wenig säurefesten Bacillen sich in säurefestere verwandelt haben.

CLEGG, DUVAL & GURD haben mit ihren Kulturen anscheinend „sehr gute“ Resultate erhalten. Meerschweinchen sollen nach der Inokulation gestorben sein und ein Bild wie menschliche Lepra dargeboten haben. Japanische Tanz- und weiße Mäuse wiesen nach der Beschreibung von DUVAL & GURD kleine zirkumskripte, nicht verkäsende Knötchen auf, die anscheinend wieder heilten. Bei Makaken entstanden nach subkutaner Injektion anästhetische Knoten, die sich histologisch wie menschliche Lepra verhielten (zuerst Lymphoid- und Plasmazellen, später zahlreiche Lepra- und Epithelioidzellen, in älteren Knoten die Nerven degeneriert; die Bacillen meist intracellulär; an entfernten Stellen erythematöse Knoten, Hautverdickungen, Pigmentierungen). Bei wiederholten Injektionen entwickelten sich die Knoten 18 Tage nach der ersten, 2—3 Tage nach den späteren Injektionen. In dem nach spontaner Perforation entleerten Material fanden sich nur Leprabacillen, die auch nur auf den „Spezialnährböden“ wuchsen. Schon 46 Tage nach der ersten Injektion fand sich das Bild disseminierter tuberöser Lepra (!). Selbst ein Jahr alte Kulturen erwiesen sich virulent. Die Kulturen seien im Tierversuche wirksamer als die leprösen Gewebe, weil sie reichlich lebensfähige Bacillen enthalten. COURET hat mit Kulturen bei Kaltblütern (Fröschen, Kaulquappen, Goldfischen etc.) starke Vermehrung der Bacillen in Zellen erzeugt.

Nach ROSTS letztem Bericht ist es ihm nach negativen Versuchen an Meerschweinchen, weißen Ratten, Kaninchen (subkutan, kutan, intraperitoneal, Fütterung) gelungen, einen Affen mit wiederholten Injektionen von Kulturen (s. oben) krank zu machen; es fanden sich Knoten mit typischen Bacillen. Eine Retrokultur ist noch nicht gelungen.

SERRA hat mit seinen Kulturen in einigen Fällen bei Kaninchen, wenn er den Abstrich von Agar in ClNa-Lösung benutzte und in die vordere Augenkammer injizierte, Resultate erzielt, die er für Inokulationslepra zu halten geneigt ist. Die Erkrankung der Iris beginnt spät und verhält sich histologisch sehr lepraähnlich. Die öfter in großen Massen intracellulär gelegenen Bacillen färben sich wie lebenskräftige Individuen und breiten sich stark aus. Von tuberkulöser Gewebsstruktur war nichts zu konstatieren, auch blieben Impfungen auf Meerschweinchen erfolglos. Mit dem Serum dieser Kaninchen hat SERRA Komplementbindungsversuche nach der ursprünglichen Methode von BORDET & GENGOU vorgenommen, als Antigen seine Bacillen, Tuberkelbacillen, lepröses und tuberkulöses Gewebsmaterial benutzt und mit allen diesen Antigenen eine für Lepra spezifische Hemmung (freilich zum Teil nur bei großer Dosis) erhalten, welche er ebenfalls für die spezifische Natur der Augenläsion des Kaninchens verwertet. Das einzige, was ihn etwas stutzig macht, ist, daß seine Bacillen aus den inokulierten Augen nicht wieder zu kultivieren waren. Der Versuch, das durch „Zellatrophie“ zu erklären, ist wohl nicht befriedigend. Nach seinem letzten Bericht ist SERRA eine dritte Tierpassage und einmal eine Retrokultur (nicht acidophil!) gelungen.

Sehr eingehend beschreibt KEDROWSKI die mit seinen Kulturen angestellten Tierversuche. Seine polymorphen Bakterien können im Tierkörper wieder Säurefestigkeit annehmen und dann als den Leprabacillen ganz gleiche Stäbchen wieder isoliert werden. Wenn man Kaninchen mit diesen säurefesten Bacillen ins Lymphsystem infiziert, so entstehen Tuberkulose-ähnliche Bilder, impft man sie aber ins Blut, so entwickeln sich Knötchen mit zahllosen Bacillen. Bei weißen Mäusen treten solche mit großen körnigen Zellen und ebenfalls mit zahllosen Bacillen auf. In den Retrokulturen aus den Tieren wachsen immer säurefeste und säureempfindliche „Unterarten“, von denen die letzteren im Tierkörper wieder in säurefeste übergehen. Aus seinen Tierversuchen, auf deren zahlreiche Details ich hier nicht eingehen kann, schließt KEDROWSKI auf die nahe Verwandtschaft zwischen Lepra- und Tuberkelbacillen, und er betont, daß wie im menschlichen (s. unten), so auch im tierischen Körper die Leprabacillen tuberkuloide Veränderungen bedingen können. Die Differenz liege wesentlich darin, daß die Lepra nicht immer und jedenfalls nur schwer überimpfbar sei, eine längere Inkubationszeit habe, und daß bei den leprös infizierten Tieren

keine schwere Kachexie zustande komme. (Bei diesem Standpunkt ist es natürlich, daß Kedrowski die Tierversuche von Melcher und Ortmann etc. als gelungene Uebertragungen von Lepra ansieht.)

Williams hat mit subkutaner Injektion großer Mengen seiner säurefesten bacillären Formen bei Meerschweinchen lepromähnliche Bildungen mit viel Bacillen in den Bindegewebszellen erzeugt. Mit den nicht säurefesten Formen liegen zu wenig und zu kurze Zeit verfolgte Experimente vor.

Bayon hat seine Streptotricheen (s. oben) in einem Knoten an der Injektionsstelle einer Ratte als säurefeste strahlige Formen wiedergefunden, die in der Kultur als säurefeste Stäbchen wuchsen (ähnlich bei einer Maus). Er hat mit Kedrowskys Kultur bei einer Maus enorme Herde der säurefesten Stäbchen mit minimaler Entzündung in den Organen und mit Smegmabacillen lepraähnliche Bilder erzeugt, ebenso mit Vogel- und menschlichen Tuberkelbacillen, hat aber die Differenzen durch die Komplementbindungsmethode festgestellt (s. unten).

Die Zweifel an dem Gelingen echter Leprabacillenkulturen und an der Erzeugung echter Tierlepra werden auch durch alle diese Versuche vorläufig noch keineswegs ganz beseitigt. Bertarelli sieht allerdings die Experimente Sugais (aber auch schon die Yamadas, Toganas und Kuritas) und die Kedrowskis und Stanziales für beweisend an.

Komplementbindung, Agglutination etc.

Von besonderer theoretischer und praktischer Bedeutung ist in neuester Zeit die Untersuchung Leprӧser mit der Bordet-Gengouschen Methode der Komplementbindung, resp. auf die sogenannte Wassermannsche Reaktion geworden. Die theoretischen Grundlagen dieser Reaktion bedürfen hier nicht der Darlegung. Es kann in dieser Beziehung auf andere Kapitel des Handbuches verwiesen werden.

Der erste, welcher über Komplementbindung bei Lepra publizierte, war Eitner.

Er benutzte als Antigen die geschüttelte Suspension eines kleinen fein zerkleinerten Lepraknotens in mit 0,5-proz. Karbolsäure versetzter physiologischer Kochsalzlösung, als Komplement Kaninchenserum, als hämolytisches System Rinderblutkörperchen und gegen Rinderblut immunisierte Kaninchen. Zur Kontrolle wurden Normalserum, Serum eines Syphilitischen, Extrakt aus normaler Haut verwendet (so auch Babes). Aus den Versuchen schloß Eitner, daß „das Serum der Leprakranken zufolge seines Gehaltes an spezifischen Antikörpern imstande ist, Komplementablenkung zu bewirken“.

Damals war man von der Spezifität der Komplementbindungsreaktion im strengsten Sinne noch ganz überzeugt. Nachdem dann aber gezeigt worden war, daß die Wassermannsche Reaktion beim Syphilitikerserum auch mit Extrakten aus normalen Organen gelingt, war es zunächst wiederum Eitner, welcher zeigte, daß ein Lepraserum sowohl mit wässerigem Lepromextrakt, als auch mit dem alkoholischen Extrakt aus einem normalen Meerschweinchenherzen hemmte, sich also in dieser Beziehung ganz wie Syphilitikerserum verhielt.

Die nächsten Untersuchungen wurden dann von Wechselmann und Georg Meier an einem anästhetischen Fall mit Bacillen im Nasensekret vorgenommen; als Antigene wurden benutzt: wässeriger Extrakt aus luetischer Fötusleber, alkoholischer Extrakt aus normaler Menschenleber, eine 10-proz. Lösung von Lecithin (Kahlbaum) in physiologischer ClNa-Lösung (Meier & Porges). Mit allen 3 Antigenen war eine stark positive Reaktion, und zwar auch in sehr kleinen Dosen vorhanden (bei der stärksten Dosis [0,2] war sie auffallenderweise nicht ganz komplett). Die Ausflockung konnte nicht bloß mit Lecithin, sondern auch mit glycocholsaurem Natron erzielt werden. Die Cerebrospinalflüssigkeit ergab ein negatives Resultat.

Es wurde dann in rascher Folge eine ganze Anzahl von Mitteilungen über die WASSERMANNsche Reaktion bei Lepra publiziert. SLATINÉANU & DANIELOPOULO haben sowohl einen Extrakt aus Lepromen in karbolisierter physiologischer ClNa-Lösung als auch alkoholischen Extrakt aus syphilitischer Leber benutzt und mit beiden, wie es scheint speziell mit dem Serum tuberös Lepröser, meist positive Resultate erhalten (von 26 Seren bei Prüfung mit Lepraantigen 20mal vollständige, 4mal schwächere, aber doch positive, 2mal sehr schwache Reaktion; von 21 Seren mit alkoholischem syphilitischem Leberextrakt 11mal vollständige, 5mal mittlere Hemmung, 5mal negativ. Cerebrospinalflüssigkeit mit syphilitischem Extrakt geprüft 2mal stark, einmal mittel, 3mal schwach positiv, sonst negativ). Mit Lecithin ähnliche, aber nicht vollständig übereinstimmende Ergebnisse.

Wesentlich andere Resultate ergaben die Untersuchungen von JUNDELL, ALMKVIST und SANDMANN, welche, wie das jetzt wohl allgemein als notwendig anerkannt ist, mit mehreren alkoholischen Extrakten (aus syphilitischer Leber und aus Meerschweinchenleber und -herz) untersuchten und nur die mit den besten Antigenen (alkoholische Meerschweinchen-Organextrakte) erhaltenen Resultate verwerteten. Von ihren 26 Fällen sind 24 brauchbar; davon sind nur je 4 als komplett, resp. als partiell positiv zu rechnen. 16mal war das Ergebnis negativ. Unter den stark positiven Fällen sind 2 tuberöse, 2 anästhetische, unter den negativen 7 tuberöse, 8 anästhetische, 1 suspekter. Lues war bei den Patienten, soweit das möglich ist, auszuschließen.

GAUCHER & ABRAMI haben sich bei ihren Untersuchungen zunächst eines spezifisch leprösen Antigens bedient (fein zerteiltes Leprom, getrocknet, in ClNa-Lösung suspendiert, dann auf Eis gehalten, die oberflächliche Fettlage dekantiert; die obenstehende Flüssigkeit enthält Bacillen und Gewebstrümmer). Mit diesem Antigen reagierten 8 tuberös und ein anästhetisch Lepröser, sowie ein „Morvan" positiv, 8 Syringomyeliekranke negativ und ebenso 13 an andern Krankheiten Leidende; nur 3 Tuberkulöse schwach positiv. Außerdem aber stellten GAUCHER & ABRAMI fest, daß das Serum der Leprösen auch mit verschiedenen anderen Antigenen (Emulsionen von Typhusbacillen, von Friedländer, von Staphylococcus pyogenes aureus, von gelber Sarcine, von Tuberkelbacillen), hemmten. Es sei das ein ganz außergewöhnliches Phänomen; denn die „Kofixationen" seien an sich selten und kämen nur mit solchen Antigenen vor, welche den betreffenden spezifischen sehr nahe stünden (s. unten). Nach den kurzen Mitteilungen von FRUGONI (3 von 4 Leprafällen positiv, davon aber einer auch syphilitisch; syphilitischer Leberextrakt), und von SUGAI (7 Fälle, aber nur von 2 frisches Serum, diese beiden positiv mit wässerigem Extrakt eines Lepraknotens, die andern wohl nicht brauchbar) erschien die Arbeit von GEORG MEIER, welcher 28 Fälle untersuchte, und zwar 19 tuberöse und 9 makulöse oder anästhetische. Die Prüfung geschah mit wässerigem Syphilisleberextrakt. Von 13 auf der Höhe der Erkrankung stehenden tuberösen Fällen reagierten 9 = 70 Proz. positiv, 4 negativ. Von den 9 maculo-anästhetischen Fällen waren 8 negativ, einer schwach positiv, dazu kamen noch 3 anästhetische Fälle in Memel, von denen 2 negativ, der dritte ziemlich stark positiv reagierte (Vorläufer der knotigen Form?). Die Ausflockungsreaktion gegenüber Lecithin und glykocholsaurem Natron ging der WASSERMANNschen Reaktion fast immer parallel. Auffallend war, daß von den 4 negativ reagierenden tuberösen Fällen 3 zahlreiche Fieberanfälle mit erysipelatoiden und Einschmelzungserscheinungen hatten. Die Annahme eines kausalen Zusammenhanges der negativen Reaktion mit diesen klinischen Symptomen wurde durch weitere 5 Fälle von florider tuberöser Lepra bestätigt, von denen 3 negativ reagierten; von diesen hatten wiederum zwei Fieber etc. gehabt (anaphylaktische Erscheinungen im Anschluß an Giftüberschwemmung?).

Augenscheinlich wird auch durch Heilungserscheinungen die positive Reaktion bei tuberöser Lepra umgewandelt (1 Fall in Rückbildung schwach positiv); von 4 klinisch geheilten 2 ganz negativ, 2 schwach positiv, ebenso ein Memeler als geheilt bezeichneter Fall negativ).

MASLAKOWETZ & LIEBERMANN konnten mit wässerigem Extrakt aus syphilitischen Organen — mit einer fraglichen Ausnahme — nie, mit alkoholischem Extrakt aus normalen Organen (Menschenleber und Meerschweinchenherz) in ca. 50 Proz. der Fälle positive Reaktionen erhalten (unbrauchbarer Extrakt?).

BRUCK & GESSNER haben 10 Memeler Lepröse mit mehreren luetischen Fötalleberextrakten untersucht und von 7 tuberösen Fällen 5 (= 71,4 Proz.) positiv, die beiden anderen, sowie 3 anästhetische Fälle negativ reagierend gefunden. Sie glauben darin eine, natürlich nicht definitive, Bestätigung der

Meierschen Befunde bezüglich der Differenz zwischen tuberöser und anästhetischer Lepra sehen zu können und meinen, daß die Differenz zwischen der Krankheitsform für den Ausfall der Serumreaktion wichtiger zu sein scheint als die Schwere der Erkrankung, der Bacillenreichtum etc. Gerade der letztere macht doch aber unzweifelhaft den allgemein-pathologisch wesentlichsten Unterschied zwischen der tuberösen und der maculo-anästhetischen Lepra aus (s. unten). Montesanto & Sortiriades führen die Differenz auf die größere Ausdehnung der leprösen Veränderungen und die daher größere Menge von Antikörpern (?), Babes auf die geringe Menge von Bacillen und ihren (lipoiden?) Produkten bei der Nervenlepra zurück, welch letztere nach ihm die Komplementbindung bedingen.

Babes hat bei seinen zusammen mit Busila angestellten Komplementbindungsversuchen auf der einen Seite die Wassermannsche und Hechtsche Methode verwendet, und zwar mit Aetherextrakt aus syphilitischer Leber, aus normalem menschlichen und Meerschweinchenherzen. 8 tuberös Lepröse ergaben komplette, 2 nervös Lepröse und ein „inaktiv Lepröser“ unkomplette Ablenkung. Er hat weiter spezifisch lepröse Extrakte verwendet und besonders darauf geachtet, daß das Lepraserum frisch (1—3 Tage) (sonst kann es allein das Komplement fixieren), und daß auch der ätherische Extrakt frischer Leprome nicht älter als 1—2 Wochen sei (nach 3 Monaten sei er unwirksam). Er hat auch ätherische Extrakte aus jahrelang in Alkohol aufbewahrten Lepromen mit Erfolg als Antigen benutzt, da nur Lepra- nicht aber Normal- und Syphilitikerserum damit Hemmung gab. Diese Extrakte hielten sich länger, als die frischer Leprome. Der Alkohol, in dem die Präparate aufgehoben waren, erwies sich unwirksam. (Ledermann hat den Alkohol, in dem ein lepröser Finger konserviert worden war, als Antigen verwendet und mit einem Lepraserum eine positive Reaktion erhalten, während tuberkulöse Normal- und syphilitische Seren — mit Ausnahme einer minimalen Hemmung — immer negativ waren.) Ein Stück normaler Haut eines Leprösen (ohne Fettgewebe) hat Babes ein negatives oder inkomplettes Resultat ergeben. Die Reaktionen waren sowohl bei Verwendung des leprösen als auch des syphilitischen Antigens positiv, trotzdem er Lues bei seinen Fällen ausschließen zu können glaubte. Ja, Babes geht so weit zu behaupten, daß alle „aktiv Leprösen“ mit Lepraextrakten, besonders mit ätherischen, positive Resultate ergeben, daß die tuberös Leprösen — im Gegensatz zu den Syphilitikern und zu der Mehrzahl der Tuberkulösen — meist (oder immer?) auch mit Tuberkulin (s. u.), ferner mit syphilitischen Leberextrakten und Meerschweinchenherzextrakt Hemmung zeigen, während die Patienten mit Nervenlepra die letztere Reaktion nicht oder nur unvollkommen geben. Er fand auch „inaktive Lepra“, welche weder auf Tuberkulin, noch auf die syphilitischen, noch auf die leprösen Antigene reagiert. Wenn syphilitisches Serum mit Lepromextrakt untersucht wurde, so resultierte nur einmal ein fast komplett positives, einmal ein inkomplettes, fünfmal (wie bei Eitner) ein negatives Resultat (auch das kann natürlich von zufälligen Eigentümlichkeiten des Lepromextraktes abhängen). Mit Tuberkuloseserum erfolgte keine Hemmung.

Daß die Sera Lepröser eine besondere Fähigkeit haben, Komplement in Gegenwart verschiedener Antigene zu fixieren (auch bei Extrakten von Diphtherideen, Typhus, Sporotrichon etc. etc.), sieht Babes, wie Gaucher & Abrami, als erwiesen an. Die letztgenannten Autoren (s. ob.) halten gerade diese „Polyfixation“ für diagnostisch wertvoll. Sie fanden wässerigen Lepromextrakt brauchbarer als alkoholischen und ätherischen. Auch Koichi Nishiura hat mit dem ersteren die besten Resultate erhalten (auch er viel häufiger bei tuberösen, als bei Nervenlepra positive); noch mehr Hemmungen ergaben sich mit wässerigen Extrakten von Lepralebern; doch hemmten mit ihnen auch Luesseren häufiger, was bei dem Hautlepromextrakt nie der Fall war. Daß die positive Reaktion mit syphilitischem Antigen bei Leprösen nicht Syphilis beweist, geht nicht bloß aus den klinischen Daten und aus der Häufigkeit der Reaktion, sondern auch daraus hervor, daß umgekehrt gelegentlich auch einmal Syphilitikerserum mit leprösem Antigen reagiert; in solchen Fällen kann man natürlich nicht auf gleichzeitig bestehende Lepra der Syphilitiker schließen.

Die Untersuchungen von Ehlers & Bourret sind in ihrer Verwertbarkeit durch verschiedene von den Autoren selbst betonte Umstände beeinträchtigt. Einmal handelte es sich um mehrere Monate alte Sera, die zum größten Teil selbsthemmend geworden waren (56 unter 61 [auch Koichi Nishiura und Joltrain heben die häufige Eigenhemmung lepröser Seren hervor]); sie wurden verdünnt, bis sie in der gewöhnlichen Dosis von 0,2 oder 0,1 nicht hemmten, und die Reaktion wurde als positiv angesehen, wenn sie nach Hinzufügung von Antigen

und hämolytischem System weniger hämolytisch gewirkt hatten, als ohne Antigen, resp. als Antigen ohne Serum. Auch EHLERS & BOURRET haben (14mal unter 61 Reaktionen) die Fixation bei kleinerer Dosis stärker gesehen, als bei größerer. Die beiden negativen Reaktionen, die sie erhalten haben, fanden sich unter den 8 Seren, welche nicht selbsthemmend geworden waren. Die zweite Fehlerquelle war, daß Syphilis klinisch bei den Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte (eine dritte, von den Autoren nicht angegebene, daß nicht unter ganz gleichen Bedingungen gehaltenes Normalserum in gleicher Weise untersucht wurde). Als Antigen wurde immer der gleiche alkoholische Extrakt aus Meerschweinchenherzen benutzt. Unter den 47 Fällen waren 3 tuberöse, 6 gemischte, 29 nervöse und 3 zweifelhafte. Im ganzen fanden sich nur zwei negative (anästhetische) Fälle, auf der anderen Seite nur 4 komplette, ferner 11 starke, 16 mittlere, 14 schwache Hemmungen. Weder die Form noch das Alter der Krankheit schien einen Einfluß zu haben; vielleicht aber waren unter den Kranken mit schwacher oder fehlender Reaktion mehr solche, deren Krankheit stillstand oder in Rückbildung begriffen war; aber auch davon gab es sehr eklatante Ausnahmen. Die Reaktion bei den 3 zweifelhaften Fällen läßt noch mehr an der Sicherheit der ja an sich auffallend zahlreichen positiven Resultate zweifeln. In 14 Fällen wurde das Blut zweimal mit einem Intervall von je einem Monat entnommen. 5mal war die Reaktion schwankend (zwischen stark und mittel!); wie wenig das zu bedeuten hat, weiß jeder, der mit der WASSERMANNschen Reaktion bei Lues vertraut ist.

SERRA hat 8 Fälle von Lepra mixta, 6 von Lepra tuberosa, 3 von Lepra anaesthetica mit syphilitischem Leberextrakt, Extrakt aus Lepraknoten, aus nicht ulzerierten Syphilomen, aus nässenden Genitalpapeln, aus normalen Organen und mit Lecithin untersucht. Er fand: Lepra tuberosa mit Leprom-Antigen immer positiv, ebenso 7 Fälle von Lepra mixta (einmal nur partiell), negativ 2 Fälle von anästhetischer Lepra. Mit Syphilisantigen: 4 Lepra tuberosa positiv, 2 partiell, 5 Lepra mixta partiell, 3 positiv, 3 Lepra anaesthetica negativ. Mit Extrakt aus normalen Organen 3 Lepra tuberosa und 1 Lepra mixta positiv, 3 anaesthetica und 1 mixta negativ, alle anderen partiell. Mit Lecithin eine Lepra tuberosa positiv, 4 tuberosa, 6 mixta partiell, 1 tuberosa, 2 mixta, 3 anaesthetica negativ. Daraus würde sich also eine gewisse Spezifizität der WASSERMANNschen Reaktion mit Lepraantigen ergeben. (Bei akuten Fällen schien die Reaktion deutlicher.)

In einer späteren Arbeit versuchten AKERBERG, ALMKVIST & JUNDELL Lücken in ihrer früheren zu ergänzen und vor allem den Fehler zu vermeiden, daß die Sera nicht frisch untersucht worden waren. Sie benutzten jetzt nebeneinander einen, wie sie selbst betonen, nicht günstigen wässerigen Lepraknotenextrakt (weil er in relativ zu geringer Dosis selbst hemmte) und alkoholischen Meerschweinchenherz-Extrakt. Die Patienten waren zum Teil die gleichen, wie in ihrer früheren Arbeit. Mit dem Lepraextrakt hemmten normale Sera und besonders auch syphilitische häufiger als lepröse; er war also unbrauchbar. Doch ist daraus natürlich kein Schluß auf andere Lepraantigene zulässig. Von 14 neuen Fällen zeigten wiederum nur zwei die WASSERMANNsche Reaktion (mit alkoholischem Menschenherzextrakt), also wieder 15 Proz. (1 tuberöser und 1 tubero-anästhetischer Fall). Von den früher untersuchten Fällen ergaben aber einige abweichende Resultate (ob infolge einer wirklichen Veränderung der Reaktion oder weil die Sera damals nicht frisch untersucht wurden? Der letztere Umstand scheint jedenfalls eine wesentliche Fehlerquelle darzustellen).

STEFFENHAGEN hat als spezifisches Antigen die mit 10-proz. Antiformin aus zerhackten Lepromen isolierten, durch Filtrieren und Zentrifugieren und mehrfaches Waschen gereinigten, dann getrockneten und in ClNa-Lösung aufgeschwemmten Bacillen verwendet und unter 5 Leprafällen 4 positive Reaktionen erzielt (3 Luesfälle reagierten negativ).

BIEHLER & ELIASBERG haben speziell mit leprösem Antigen gearbeitet. Frühere Versuche gaben wegen nicht geeigneter Zubereitung der Extrakte nicht recht verwertbare Resultate. Dies wurde erst besser, als das Antigen nach den Angaben von A. v. WASSERMANN in folgender Weise hergestellt wurde:

Die frisch entnommenen Leprome, 2—3 Tage bei Zimmertemperatur in gut verschlossenen Gefäßen autolysiert, feinst verkleinert, mit 2-proz. Antiforminlösung verrieben, 24 Stunden geschüttelt, zentrifugiert, die abpipettierte Flüssigkeit mit $^1/_{10}$-proz. Normalschwefelsäure neutralisiert. Serum, Komplement und Hammelblut stets frisch, Extraktdosen 0,2, 0,15, 0,1 und 0,075; außer den üblichen Serum- und Komplementkontrollen wurden noch untersucht: Normalsera, Sera von

frischen Luetikern, von progressiver Paralyse und von Syringomyeliefällen. Die Resultate sind sehr beachtenswert: 8 Fälle von Lepra tuberosa hemmten immer (6: ++++, 2 nur ++, diese beide in Uebergang in die anästhetische Form begriffen, bei ihnen keine Bacillen mehr zu finden, bei allen anderen reichlich). Von 10 Fällen von Nervenlepra hemmten 9, aber 5 nur: ++, 1: +++, 3: ++++). Ein Unterschied zwischen dem Serum der tuberösen und dem der anästhetischen Form besteht aber nicht bloß in der Stärke der Hemmung, sondern auch darin, daß das erstere 5mal in der Menge von 0,4 und 2mal in der Menge von 0,2 das Komplement band, während das letztere nur einmal selbst hemmte. Durch die Behandlung mit Nastin und Ol. Gynocardiae waren die Resultate nicht beeinflußt. Die Kontrollsera hemmten alle nicht (auch keine Selbsthemmung). Babes hat aus Nasensekret und aus älteren Lepromen mit Antiformin gute Extrakte nicht erhalten.

Eliasberg betont gegenüber Steffenhagen, daß wenn auch das Lepraserum mit sehr verschiedenen Antigenen bindet, doch die Resultate seiner Arbeit für die Spezifizität der Reaktion mit dem Lepraantigen sprechen, und gegenüber Akerberg, Almkvist & Jundell, daß auch mit wässerigen spezifischen Lepraextrakten häufiger Komplementbindung eintritt, daß die Luessera nach seiner Erfahrung auch mit diesen nicht hemmen, und daß die Antiforminextrakte viel günstigere Resultate ergeben.

Früher hatte Eliasberg angegeben, daß von 31 Fällen von Lepra tuberosa 80,6 Proz., von 19 Fällen von Lepra nervosa nur 15,8 Proz. mit luetischem Antigen positiv reagiert haben. Das Serum Lepröser sei biochemisch sehr eigenartig, da 0,4 ohne Antigen sehr häufig hemmt (vgl. oben bei Ehlers). Er hatte bei diesen Untersuchungen auch den Eindruck, daß durch die Nastinbehandlung die Wassermannsche Reaktion abnimmt, ja selbst verschwindet, und zwar im Verhältnis zu der Zahl der Nastininjektionen.

Thomson & Bjarnhjedinson haben die Sera von 50 Leprösen Islands untersucht, und zwar mit einer Ausnahme je zweimal (mit 5—17-wöchigem Zwischenraum). Freilich war das Blut immer schon etwa 10 Tage alt. Die meisten Sera erwiesen sich als eigenhemmend; dabei kann das Alter eine Bedeutung haben, doch waren 8—14 Tage alte Sera Nichtlepröser bedeutend weniger eigenhemmend; ganz frisches Serum Lepröser scheint aber nach Akerberg, Almkvist & Jundell nicht oder wenigstens in sehr viel geringerem Maße diese Eigenschaft zu haben, sie aber in kurzer Zeit zu gewinnen (durch Diffusion hemmender Substanzen aus dem Koagulum?), durch Inaktivierung schwindet sie nicht ganz. Thomson & Bjarnhjedinson haben den durch die Eigenhemmung möglichen Fehler „durch ausgleichende Vermehrung der Komplementmenge“ ausgeschaltet. Die Untersuchung wurde mit alkoholischem Menschenherzextrakt angestellt (0,2) und mit fallenden Dosen des Serums (0,2—0,25), der Grad der Hämolyse wurde kolorimetrisch festgestellt. Die Ergebnisse waren folgende: 19 Fälle von Lepra anaesthetica negativ (je 2 Untersuchungen); von 13 Fällen von Lepra tubero-anaesthetica 5 bei der ersten, 4 bei beiden Untersuchungen positiv; von 18 Fällen von Lepra tuberosa 6 bei der ersten, 5 bei beiden Untersuchungen positiv. Bei Untersuchung der aktiven Sera ergab sich unter 18 Fällen von Lepra anaesthetica nur ein positives Resultat, unter 13 von Lepra tubero-anaesthetica 6 und alle 18 tuberösen Fälle positiv. Die Reaktionen waren stark, die wiederholten Untersuchungen gaben meist, aber nicht immer übereinstimmende Resultate (ohne nachweisbaren Grund). Eine Relation zwischen der Reaktion und der Stärke und Dauer der Erkrankung ließ sich nicht nachweisen. Die mehrfach gemachte Angabe, daß mit kleineren Mengen von Serum eine stärkere Reaktion auftreten kann, als mit größeren, konnte nicht bestätigt werden. Die Untersuchungen mit einem wässerigen Lepromextrakt gestatteten keinen Schluß auf das Vorhandensein spezifischer komplementbindender Lepraantikörper, auch dann nicht, als die Verfasser nach Angaben von Frugoni & Pisani (s. unten) zuerst die Mengen des Komplementes bestimmten, welche mit den Sera zweier Patienten mit Lepra tuberosa mit 0,2 alkoholischem Herzextrakt gebunden werden konnten, die Komplementmenge mit 0,2 Lepraserum und 0,2 Herzalkohol in 3 ccm ClNa-Lösung eine Stunde binden ließen, dann 0,2 Lepraextrakt und die geringste für 1 ccm Hammelblutkörper total lösende Komplementdosis zusetzten und nach abermaligem Stehen bei 37° (ebenfalls eine Stunde) 1 ccm Ambozeptorlösung und 1 ccm Hammelblutemulsion zusetzten. Es trat dann vollständige Hämolyse ein; also waren keine Lepraantikörper (d. h. keine mit diesem Antigen nachweisbaren) vorhanden.

Frugoni & Pisani fanden — in Uebereinstimmung mit Gaucher & Abrami etc. — daß das Serum Lepröser mit sehr verschiedenen Antigenen (alkoholischem Extrakt aus syphilitischer Leber, aus Lepromen, aus Sarkomen und Carcinomen, Tuberkulin, Immuntuberkuloserum und Bacillenemulsionen) reagierten (siehe oben und Jeanselme). Sie führen das auf verschiedene Substanzen im Lepraserum zurück, von denen jede nur imstande ist, mit einem bestimmten Antigen das Komplement zu fixieren; darunter wäre auch ein spezifischer Leprakörper, welcher nur mit Lepraantigen reagiere. Mehr als 50 Proz. der Lepraseren binden mit Extrakt aus Lepromen (der mit anderem Serum inaktiv war). Man könne durch sukzessive Bindung (erst Lepraserum plus alkoholischem syphilitischen Leberextrakt, plus bindbare Komplementmenge, dann Lepraextrakt und neues Komplement) die spezifisch bindenden Substanzen im Lepraserum nachweisen.

A. Lewin, der bei tuberösen Fällen 45—50, bei anästhetischen 20—25 Proz. positiv fand, schließt, daß die Reaktion mit Lepraantigen spezifisch sei, da Luesseren sie nicht geben; die Bindung trat nach Aufbewahren der Seren zeitiger auf; sie mußten also frisch untersucht werden. Lie fand bei 13 typischen tuberösen Fällen die Reaktion positiv, bei 9 nervösen negativ, bei 6 „sekundär-anästhetischen" 2 negativ, 2 dubiös, 2 minimal positiv.

Jeanselme machte mit Vernes vergleichende Untersuchungen über die Wassermannsche und die Eitnersche Reaktion (so nennt er die Komplementbindung mit spezifischem Antigen). Er benutzte einen alkoholisch-ätherischen Extrakt aus einem über H_2SO_4 getrockneten Leprom (1:25), davon von einer Verdünnung (1:7) 0,2. Bei Syphilis war die Wassermannsche Reaktion in 40, die Eitnersche in 33 von 40 Fällen positiv, beide bei Seren Normaler und nicht aktiv Syphilitischer negativ. Von 6 Leprösen waren 6 tuberöse bei beiden Methoden positiv, 3 anästhetische negativ; bei einem (im Abklingen eines makulösen Schubes) Wassermann negativ, Eitner positiv. Das spezifische Antigen ist also immerhin sensibler. Salvarsanbehandlung hatte auf den Wassermann eines Leprösen keinen Einfluß.

Bloombergh aber fand unter 18 Leprafällen nur 3 positive und meint, daß Frambösie und Syphilis kaum auszuschließen seien.

Von weiteren Angaben erwähne ich: Merkuriew sah unter 9 Fällen von tuberöser Lepra 7, unter 7 von Nervenlepra 4 positive (1?). Die Resultate waren gleich bei Verwendung von syphilitischen Antigenen und normalem Leberextrakt. Truffi: 1 Lepra tuberosa negativ (eine halbe Hemmung). Bärmann & Wetter (alkoholischer syphilitischer Leberextrakt): Tuberöse und gemischte Lepra 124 Fälle: 80 + (65 Proz.); maculo-anästhetische 16 Fälle: 8 + (50 Proz.). Da 25 Proz. normaler Chinesen positiv reagieren, rechnen B. & W. ca. 40 Proz. auf die Lepra. Mit alkoholischem Lepraextrakt tuberöse Fälle ca. 70 Proz., maculo-anästhetische ca. 50 Proz. + (die Reaktion oft schwach). H. Fox: 38 Fälle von Lepra tuberosa und mixta: 7 +++, 21 ++, 3 +, 7 negativ. 22 Lepra nervosa: 1 +++, 2 +, 19 negativ (zum Teil nach Noguchi, zum Teil Noguchische und Wassermannsche Methode). Noguchi: mit seiner Methode unter 10 Fällen 7 positive. (Da die Komplementbindung in den meisten Fällen von Lepra positiv sei, und also eine Differenzierung zwischen Lepra und Syphilis durch die üblichen Methoden nicht möglich ist, versuchte Noguchi durch Immunisierung von Kaninchen mit Serum von Syphilitischen, resp. Leprösen spezifisch elektive Antisera zu erhalten, auch das ohne Erfolg.)

de Azua & Covisa haben nach Noguchis Methode 4 Leprafälle untersucht, davon waren: einer tuberös, 2 tubero-anästhetisch, einer anästhetisch; alle 4 reagierten positiv, einer der tubero-anästhetischen schwach. Recio benutzte die Bauersche Modifikation der Wassermannschen Methode und als Antigen einen alkoholischen Extrakt aus Lepromen. Von 14 tuberösen Fällen reagierte nur einer (mit geringen Erscheinungen) negativ, von 4 Nervenfällen einer positiv, einer war verdächtig, 2 negativ. 2 Syringomyelien negativ. Auch Flemming hat nach Bauer & Hecht mit alkoholischem Herzmuskelextrakt außer bei Lues nur bei Lepra positive Resultate erhalten. Montesanto & Sotiriades, welche nach Bauers und M. Sterns Methode (zum geringsten Teile auch nach Wassermann) und mit syphilitischem Extrakt arbeiteten, sahen bei Lepra tuberosa 62,9 Proz. positiv, bei Lepra mixta 50 Proz. (bei Zurechnung der partiellen Hemmungen sogar 88,8, resp. 75 Proz.), bei Lepra nervosa dagegen nur 16,6 Proz. Photinos & Michaelidès fanden: bei 204 Leprösen Wassermann positiv in 56,3 Proz.; bei der tuberösen Form 75,9 Proz., bei der nervösen 38 Proz., bei der gemischten 75 Proz. Als Antigen wurde alkoholischer Extrakt von syphilitischer Leber und von Lepromen mit identischen Ergebnissen benutzt.

Weitere positive Resultate haben Weill, de Haan, Rocamora (anscheinend syphilitisches Antigen besser als lepröses), ich selbst (ein tuberöser Fall mit syphilitischem Antigen positiv, mit Normalextrakt negativ, 3 anästhetische Fälle negativ) etc. erzielt.

Außer gegenüber spezifischen und nicht spezifischen Antigenen wurde die Komplementbindungsreaktion bei Leprösen auch speziell gegenüber Tuberkulin geprüft, in größerem Umfang zuerst, soweit ich sehe, von Slatinéanu & Danielopolu, bei denen von 19 Fällen 9 positiv reagierten, und zwar meist analog der subkutanen und conjunctivalen Tuberkulinreaktion, woraus die Autoren auf eine Mischinfektion mit Tuberkulose schließen, was aber nach Babes (s. unten) nicht berechtigt wäre. Frugoni sah bei 8 von 10 anscheinend nicht tuberkulösen Leprakranken positive Reaktion. Auch R. Bauer und G. Meier fanden, aber nur bei der floriden tuberösen Form (resp. bei dem schon erwähnten „paratuberösen" Fall) eine komplette oder fast komplette Hemmung mit Tuberkulin (0,5—1,0), und zwar in 8 von 9 Fällen, während normale und typische Sera und solche von maculo-anästhetischen Formen komplette oder fast komplette Lösung gaben. Ein Fall von Raynaud reagierte mit Tuberkulin positiv. Die Tuberkulinreaktion ging meist, aber nicht immer der Reaktion gegen Syphilisextrakt parallel; ihr positiver Ausfall unterscheidet die Leprasera von den Syphilisseris, bei denen in der Regel gegenüber Tuberkulin keinerlei Komplementbindung nachweisbar ist. Die Bindung mit Tuberkulin beruht nach Müller & Suess auf der stärkeren Peptonbindung der Lepraseren (gegenüber der Lues). Ich selbst habe bei 2 anästhetischen, nach Wassermann negativen Fällen einmal keine, einmal eine partielle Hemmung mit Tuberkulin erhalten; im letzteren Fall auch nur sehr geringe Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin (kutan und subkutan).

Besonders eingehend hat sich Babes mit der Komplementbindung bei Verwendung von Tuberkulin beschäftigt. Er hat nicht bloß dieses selbst (s. oben), sondern auch eine Emulsion aus Diphtherideen (aus Lepra isoliert, s. oben), einen ätherischen Extrakt aus Tuberkel- und Timotheusbacillen (Nastin erwies sich nicht als geeignet) untersucht. Es ergab sich, daß es keine konstante Beziehung gibt zwischen der Tuberkulinreaktion und der Komplementfixierung gegenüber Tuberkulin, wie Slatinéanu & Danielopolu vorausgesetzt hatten, daß vielmehr auch bei positiver Tuberkulinreaktion die Komplementbindung mit Tuberkulin negativ ausfallen kann und daß auch mit dem ätherischen Extrakt aus Timotheusbacillen, besonders aber aus Tuberkelbacillen positive Resultate erzielt wurden. Da Tuberkulöse, die nicht mit Tuberkulin behandelt sind, meist keine oder nur unvollkommene Komplementbindung mit ihm geben, spricht der positive Ausfall der Reaktion für Lepra. Der ätherische Extrakt der Tuberkelbacillen gibt auch mit Tuberkuloseserum meist Bindung. Nach Photinos & Michaélides war eine Uebereinstimmung zwischen Wassermannscher Reaktion (s. ob.) und Pirquet-Tuberkulinreaktion nur in 42,2 Proz. ihrer Fälle vorhanden.

Die Komplementbindungsmethode wurde auch schon zur Identifizierung der vermeintlichen Leprabacillenkulturen versucht.

So berichtet Bayon, daß es ihm gelungen sei, aus seinen Kulturen von Leprabacillen ein, wegen der Zersplitterung der Bacillen brauchbares, Antigen in folgender Weise herzustellen: ein Teil der feuchten Kultur mit 10 Teilen Aqua dest. verdünnt, $^1/_2$ Stunde geschüttelt, für wenigstens 12 Stunden gefroren, dann schnell aufgetaut, dieses dreimal wiederholt, nach jedesmaligem Auftauen geschüttelt, zuletzt auf 60° erhitzt. Ein Lepraserum $^1/_1$—$^1/_{256}$ plus 0,5 Antigen eine Stunde bei 37°, Ambozeptor doppelte Dose und 0,5 Hammelblutsuspension ($^1/_{20}$), Hämolyse erst bei $^1/_{256}$; die üblichen Kontrollen. Syphilitikerserum negativ. Bei Kontrollen mit analog hergestellten Antigenen aus Vogeltuberkelbacillen, Smegma- und Timotheusbacillen ergaben sich sehr auf-

fallende Unterschiede. Bei anderen Leprafällen waren diese wesentlich weniger deutlich. Jüngst hat BAYON auch mitgeteilt, daß er mit der Komplementbindungsmethode deutliche Differenzen zwischen KEDROWSKYS Kulturen einerseits, DUVALS & ROSTS Stämmen andererseits zugunsten der ersteren erhalten habe. (Auch die Bestimmung des opsonischen Index scheint in gleichem Sinne zu sprechen. HUNT.) BAYON denkt daran, die Methode nicht bloß für die Diagnose, sondern auch für die Beurteilung der spezifischen Lepratherapie zu verwerten. DUVAL & GARD haben außer dem in normaler Menge vorhandenen Komplement im Serum Lepröser Ambozeptoren gefunden, welche mit ihren Leprabacillen, aber in gleicher Weise auch mit Herzmuskelextrakt Komplement banden; das gleiche konstatieren sie bei Syphilitikerserum. Endlich berichten CURRIE & CLEGG, daß sie mit Extrakten aus verschiedenen von ihnen kultivierten Leprabacillen, aber auch von „Margarine-Bacillen" Komplementablenkung erhalten haben. Von ihren Extrakten waren nur solche brauchbar, die mit NaCl-Lösung und mit alkalischem H_2O_2, 60-proz. Alkohol, dann kaltem und heißem absoluten Alkohol, Alkohol und Aether, Alkohol und Chloroform, schließlich mit Chloroform behandelt waren; das resultierende Präzipitat wurde in Glyzerin gelöst und mit gleichen Teilen Wasser verdünnt.

Interessant ist auch, daß nach MEZINESCU (s. oben) die lepraähnliche Krankheit der Ratten ein Antigen liefert, mit dem Lepraseren in gleicher Weise wie mit spezifischem Extrakt aus Lepraknoten Komplementbindung geben; was, wenn sich die Komplementbindungsreaktion als zum Teil wirkliche Antikörperreaktion bestätigen sollte, für eine nahe Verwandtschaft dieser Rattenkrankheit mit der Lepra verwerten ließe; doch betont schon BABES, daß man mit einer solchen Verwertung sehr vorsichtig sein müsse, da Lepraserum mit allen möglichen Antigenen Komplementbindung gibt; nur wenn die Reaktion mit sehr kleinen Dosen der Antikörper und in großen Reihen regelmäßig positiv ausfalle, könne man sie im Sinne einer Gruppenreaktion verwerten.

Ich füge hier noch einige weitere Angaben über serologische etc. Untersuchungen bei Lepra bei. Nach MUCH & KLEINSCHMIDT erzeugt Nastin (s. u. bei Therapie) spezifische Reaktionsprodukte; es ließen sich nur bei einem mit Nastin vorbehandelten Leprösen solche nachweisen. Die gleiche Wirkung scheint auch Chaulmoograöl zu haben. Es stehen (wie aus den Untersuchungen der MUCHschen Schule — HÖSSLI & DEILMANN, LESCHKE, WILLS — geschlossen wird) die Leprabacillen bezüglich der spezifischen Stoffe den Tuberkelbacillen am nächsten. Diese Stoffe seien nicht einheitlich, sondern sowohl Bacilleneiweiß als auch Neutralfett und ein Fettsäure-Lipoidgemisch können spezifische Reaktionen bedingen. Lepröse reagierten bei Komplementbindungsversuchen fast ausnahmslos gegen säurefeste Bacillen, am stärksten gegen Tuberkelbacillen, dann auch gegen Tuberkulin und die Bouillonkulturfiltrate verschiedener säurefester Bacillen; gegen Fettsäurelipoid der Tuberkelbacillen stärker als gegen Tuberkulonastin. „Bei Feststellung des opsonischen Index zeigten Lepra- und Tuberkulosesera gegen Lepra- und Tuberkelbacillen ein vollkommen reziprokes Verhalten." Auch das spricht für ihre Verwandtschaft.

Nach THOMSEN & BOAS ist die Thermoresistenz der bei verschiedenen Krankheiten entstehenden, die WASSERMANNsche Reaktion gebenden Antistoffe verschieden; am größten sei sie bei angeborener Syphilis, sehr gering bei Krebs und Nephritis; dazwischen liegen akquirierte Lues, dann Lepra, dann Scharlach.

Die Meiostagminreaktion hat IZAR bei Verwendung von Luesantigen bei Leprösen mit positivem Wassermann negativ gesehen.

WEILL fand bei der Prüfung der roten Blutkörperchen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen Cobragift etc. die der Luetiker sehr widerstandsfähig; die der Leprösen, auch wenn die WASSERMANNsche Reaktion positiv war, ergaben ein negatives Resultat. Nach ELIASBERG fehlt im Leprösenserum das freie Komplement (Ambozeptoren und Antigene seien vorhanden — cf. aber DUVAL & GURD); da das gleiche bei Paralyse der Fall sei, glaubt E. die Unheilbarkeit beider Krankheiten auf den Komplementmangel zurückführen zu können.

Wie weit diese Untersuchungen theoretisch und praktisch verwertbar sind, muß die Zukunft lehren.

Wie bei der Syphilis, so ist auch bei der Lepra das Wesen der Komplementbindungsreaktion keineswegs aufgeklärt. In erster Linie ist die Frage definitiv zu entscheiden, ob sie wirklich gegenüber dem spezifischen Antigen häufiger und schärfer zustande kommt, als gegenüber nicht-spezifischem, wie man das bekanntlich bei der Lues

viel behauptet hat und wofür bei der Lepra die Befunde einzelner Autoren zu sprechen scheinen. Erst wenn man größere Vergleichsserien mit einem möglichst rein spezifisch-leprösen und einem sehr guten nicht-spezifischen Antigen untersucht haben wird, wird man in der Lage sein, darüber zu urteilen.

Babes führt die Komplementbindung bei der Lepra auf die von den Bacillen produzierten lipoiden Substanzen zurück, die bei der Tuberkulose spärlicher sind oder fehlen; bei der Syphilis ist die Empfindlichkeit lipoiden Stoffen gegenüber ebenfalls vorhanden, während diejenige gegenüber den acidoresistenten Bacillen und deren Extrakten fehlt.

In zweiter Linie wird das Verhältnis der Komplementbindung der Lepraseren mit Tuberkulin und mit den anderen Antigenen aufgeklärt werden müssen. Von den 3 von G. Meier präzisierten Möglichkeiten (echte Antituberkulinreaktion wegen Mischinfektion mit Tuberkulose, Gruppenreaktion wegen der Verwandtschaft von Lepra- und Tuberkelbacillen und nicht-spezifische Lipoidreaktion) ist die erste am unwahrscheinlichsten, da, wie auch Meier hervorhebt, „bei nicht vorbehandelter florider Tuberkulose nur sehr selten“ eine so starke Komplementbindung mit Tuberkulin zu finden ist. Für die zweite könnte man eine Stütze finden, wenn Serum von Tuberkulösen mit Lepraantigen positiv reagierte; die wenigen von Gaucher & Abrami in dieser Beziehung angestellten Versuche sprechen nicht gerade in diesem Sinne. Zudem wäre es doch auffallend, daß gerade das Tuberkulin für die Lepraseren ein so ausgezeichnetes Antigen sein sollte, während es für das Serum von Tuberkulösen das bekanntlich nicht ist. So bleibt denn unter diesen drei Möglichkeiten die dritte noch die wahrscheinlichste: daß es sich nämlich um eine nicht-spezifische Reaktion handeln könnte. Bruck gibt zu bedenken, daß die Antituberkulinreaktion der Lepraseren wohl der Ausdruck einer gegen ein spezifisches Antigen (Tuberkelbacillen, Leprabacillen) gerichteten Gruppenreaktion sein könnte, aber auch die Möglichkeit vorhanden ist, daß im Lepraserum außerdem noch dieselben mit Lipoiden reagierenden Substanzen wie im Luesserum vorhanden sind. Zu entscheiden ist auch das vorerst nicht. Praktisch wird man die Prüfung von auf Lepra verdächtigen Seren mit Tuberkulin und syphilitischem resp. Normal-Antigen vornehmen müssen und daraus mit großer Vorsicht Schlüsse ziehen dürfen. Wenn Bruck & Gessner betonen, „daß zwei ätiologisch und klinisch so fernstehende Krankheiten wie die Syphilis und Lepra im kranken menschlichen Organismus gleichartige Reaktionen auszulösen vermögen“, so ist die ätiologische Differenz zwar zuzugeben, nicht aber die allgemein-pathologische und klinische. Ich komme später auf die Analogien zwischen Syphilis und Lepra zurück, die uns das ähnliche Verhalten biochemischer Reaktionen verständlicher machen können.

Von besonderem Interesse sind ferner die augenscheinlich vorhandenen Differenzen in dem Verhalten der Seren von tuberös und von anästhetisch Erkrankten, welche auf tiefere biochemische Differenzen in dem Verhalten beider Krankheitsformen hinweisen; auch darauf muß ich weiterhin noch eingehen.

Ueber die Agglutination von Leprabacillen liegen, soweit ich sehe — wegen des Mangels an Kulturen — nur sehr spärliche Untersuchungen vor.

Gaucher & Abrami haben eine sehr bacillenreiche Emulsion aus erweichten Lepromen, welche auch viele isolierte Bacillen enthielt, auf ihre Agglutinierbarkeit untersucht. Das Serum von 8 Patienten mit tuberöser und makulöser Lepra agglutinierte die Bacillen in den Konzentrationen von 1:100—400. Das Serum von 16 Patienten mit verschiedenen anderen Krankheiten ergab negative Resultate oder Agglutination von 1:30. Die Sera von 4 Syringomyelie-Kranken agglutinierten nicht, ein anästhetischer Leprafall 1:300. Andere Bakterien wurden von den Lepraseren nicht agglutiniert. Trotzdem halten Gaucher & Abrami die Agglutinationsmethode nicht für praktisch verwertbar, da die Leprabacillen sehr schnell auch spontan Häufchen bilden und dadurch die Beurteilung sehr erschwert wird.

Auch Sugai hat ähnliche Versuche mit einer Emulsion aus steril exstirpierten Lepromen in physiologischer Kochsalzlösung angestellt. Er erhielt bei 5 Leprakranken (4 Lepra nervosa, 1 tuberosa) positive Resultate, am stärksten bei Lepra tuberosa; die Kontrollen mit Normalserum und ohne Serum zeigten keine Agglutination. Currie & Clegg haben Agglutination durch das Serum eines Pferdes gesehen, das sie mit den von ihnen kultivierten Leprabacillen injiziert hatten.

Dean hat gefunden, daß die Bacillen der Rattenlepra durch Leprösen-Serum agglutiniert werden. Rovery gibt an, daß das letztere homogene Kulturen von Tuberkelbacillen (Arloing-Courmont) agglutiniert; aber er sieht das selbst nicht als beweisend an, da die Leprösen häufig tuberkulös sind.

Die positiven Untersuchungsresultate mit Kulturen (Spronck & Rovery) und die negativ ausgefallenen Kontrolluntersuchungen habe ich oben schon erwähnt*).

Allgemeine Aetiologie.

Der Besprechung der Aetiologie der Lepra müssen wir bei dem heutigen Stande unseres Wissens den Satz zugrunde legen, daß der Bacillus der Lepra die unmittelbare oder mittelbare Ursache aller pathologischen Veränderungen ist, die wir als leprös bezeichnen.

Wenn es in einwandsfreier Weise gelungen wäre, diesen Bacillus auf künstlichen Nährböden zu züchten und mit späteren Generationen solcher Kulturen bei Tier oder Mensch Lepra zu erzeugen, so brauchten wir diesen Satz nicht näher zu begründen. Aber wie aus den vorstehenden Erörterungen hervorgeht, ist in diesem Sinne die Beweisführung bisher nicht geglückt und auch die Komplementbindungs- wie die Agglutinationsmethode hat die Spezifizität des Leprabacillus noch nicht erweisen können. Wenn er trotzdem so gut wie allgemein als der Erreger der Lepra anerkannt ist, so sind dafür wesentlich folgende Gründe maßgebend:

---

*) Während der Drucklegung ist noch eine Arbeit von R. O. Stein erschienen, welche von Bedeutung für die Beziehungen von Tuberkulose und Lepra ist. Er hat gefunden, daß Lepramaterial (Antiformin) bei intraperitonealer Einverleibung im tuberkulösen Meerschweinchen die gleiche Reaktion auslöst, wie tuberkulöses Material (reichliches, lymphocytenreiches Exsudat) — also sind die Aggressine im Sinne Bails bei beiden gleich. Die Exsudatflüssigkeit aber enthält bei tuberkulösem Material sehr bald fast nur intracelluläre Bacillen, bei leprösem noch extracelluläre — also sind die Lysine different. Diese Reaktion könnte man also zur Differenzierung der säurefesten Bacillen benutzen (= Kraus & Hofer). Gesunde Tiere, denen man tuberkulöses Material eingebracht hat, können durch Tuberkulin getötet werden, nicht aber solche mit leprösem Material vorbehandelte. Das tuberkulöse Gewebe enthält also Rezeptoren für Tuberkulin, daher die Produktion der toxischen Substanzen nach Tuberkulineinverleibung; das lepröse Gewebe enthält keine solchen Rezeptoren. Daraus schließt Stein ferner, daß die Tuberkulinkuren bei Lepra erfolglos sein müssen, und daß die Tuberkulinreaktion Lepröser auf konkomitierender tuberkulöser Erkrankung beruht (siehe auch bei Diagnose).

Der Leprabacillus ist ein durch seine Form und durch seine tinktoriellen Verhältnisse wohlcharakterisiertes Bakterium. Wenn er auch unter den säurefesten Bacillen nahe Verwandte hat, die ihm zum Verwechseln gleich sehen, so ist das doch kein Grund gegen seine spezifische pathogene Bedeutung. Mit demselben Rechte könnte man auch die Pathogenität des Tuberkelbacillus und zahlreicher anderer pathogener Mikroben anzweifeln. Der Leprabacillus ist aber nicht nur morphologisch und tinktoriell gut charakterisiert (wenn auch nicht absolut eigenartig), sondern er zeichnet sich auch durch die negativen Eigenschaften aus, daß er, zum mindesten auf den gebräuchlichen Nährböden (auch den für die Tuberkelbacillen geeigneten) nach der Anschauung der meisten nicht wächst und für Tiere nicht oder nur in einem sehr geringen Umfange pathogen ist.

Er kommt in der ihm eigentümlichen Form bei allen Krankheitsprozessen vor, welche mit Recht vom klinisch-pathologisch-anatomischen und epidemiologischen Standpunkt aus zur Lepra gezählt werden.

Er ist in den Produkten der tuberösen Lepra in ungeheuren Massen vorhanden, und zwar nicht bloß in der Haut, sondern auch in allen möglichen andern Organen.

Wir kennen wenige Infektionskrankheiten, bei welchen die Erreger so außerordentlich zahlreich sind. (Analoga sind der Favus, allenfalls auch noch die Pityrasis versicolor auf dem Gebiete der Hautkrankheiten.) Das kann natürlich noch nicht die pathogene Bedeutung der Bacillen beweisen. Aber wir sehen uns vergeblich nach Beispielen um, bei denen im lebenden Gewebe solche Unmassen von Mikroben liegen, die nicht pathogen wirken. Die sogenannten Seborrhöe-Bacillen, welche in der Form von „Cocons" die Follikelausführungsgänge füllen, sind wohl ähnlich zahlreich, aber da handelt es sich um Bakterien in Einstülpungen, welche mit der Außenwelt frei kommunizieren, und die Bakterien wuchern nicht im lebenden Gewebe, sondern eigentlich nur an der Oberfläche des Integuments. Wenn also die Seborrhöe-Bacillen nicht als die Erreger der Seborrhöe anerkannt sind, so ist das kein Gegenargument gegen die Pathogenität der Leprabacillen.

Die später zu beschreibenden Beziehungen der Leprabacillen zu dem von ihnen invadierten Gewebe, die Zellveränderungen an der Stelle der Erkrankung, die Einlagerung der Bacillen in die Zellen und deren Degeneration — kurz die gesamte pathologische Anatomie der tuberösen Lepra beweist die Bedeutung der Bacillen als Krankheitserreger. Nach allen unsern Kenntnissen auf dem Gebiete der pathologischen Histologie der Infektionskrankheiten erscheint es absurd, diese Bakterien bei der tuberösen Lepra als „Nosoparasiten" aufzufassen. Auch ihr Vorkommen im Blut — besonders bei den akuten Schüben — und in den visceralen Organen spricht im gleichen Sinne.

Die Zusammengehörigkeit der tuberösen und der maculo-anästhetischen („Nerven"-) Lepra ist eine klinisch und epidemiologisch unleugbar feststehende Tatsache. Nicht bloß, daß fast überall beide Formen in allerdings sehr verschiedenem Zahlenverhältnis nebeneinander vorkommen; es gibt auch genügend Tatsachen, welche das Entstehen maculo-anästhetischer Lepra von tuberösen Fällen aus beweisen (z. B. Samgin, Bjarnhjedinsson: die Eltern von 3 anästhetisch kranken Kindern hatten tuberöse Lepra). Die genaue Untersuchung der Nervenform hat erwiesen, daß auch bei ihr, und zwar in den verschiedensten Krankheitsprodukten die gleichen Bacillen vorhanden sind, wenn auch in — im Vergleich zur tuberösen Lepra — verschwindend geringen

Mengen. Damit ist auf der einen Seite die ätiologische Identität der beiden Formen auch vom bakteriologischen Standpunkt aus erwiesen, auf der andern Seite aber den klinisch-anatomischen Differenzen eine Differenz in bezug auf die Entwickelung der Krankheitserreger zur Seite gestellt, welche uns die ersteren verständlicher macht (s. u.). Auch das kann wieder als eine Stütze für die Pathogenität der Bacillen dienen.

So wenig berechtigt es ist, aus Analogien bei Krankheiten weitgehende Schlüsse zu ziehen, so müssen wir doch anerkennen, daß der längst betonten Analogie zwischen Tuberkulose und Lepra eine Aehnlichkeit in den Erregern entspricht, welche wiederum für die Bedeutung der Leprabacillen zu verwerten ist, ebenso wie die Tatsache, daß in der ganzen Welt, wo Lepra wissenschaftlich beobachtet wird, die gleichen Bacillenbefunde erhoben worden sind.

Gegenüber dem erdrückenden positiven Tatsachenmaterial, wonach bei fast jedem mit guten Gründen als Lepra diagnostizierten Fall der Leprabacillus, oft allerdings mit großer Mühe, aufzufinden ist, können die einzelnen Beobachtungen nicht ins Gewicht fallen, in denen dieser Nachweis wider Erwarten nicht gelang (z. B. Kaposi, Brutzer, Petrini, Mendés da Costa, Hansen, Thompson, Bloch). Wir können dabei bald fehlerhafte Untersuchungstechnik, bald ein für den Nachweis nicht geeignetes Stadium der Erkrankung annehmen. Bei den maculo-anästhetischen Formen sind die Bacillen so spärlich, daß bei unzureichendem Material oder ungenügender Geduld die Auffindung der Bacillen mißlingen kann, ganz wie bei manchen Formen der chronischen Tuberkulose. In Fällen, in denen der lepröse Prozeß als solcher abgelaufen ist, ist der Bacillus natürlich ebenso unauffindbar, wie in Krankheitsprodukten, welche nur mittelbar auf die Infektion zurückzuführen sind, z. B. in Geschwüren, welche durch die Funktionsstörung der ihrerseits bacillär infizierten Nerven bedingt sind.

Alle anderen kausal eventuell wichtigen Momente müssen hinter dem „einzigen nachweisbaren konstanten Faktor“ (Neisser), nämlich dem Bacillus, zurücktreten.

Mit der Annahme der spezifischen Pathogenität des Leprabacillus sind die Diskussionen über die Entstehung lepröser Erkrankungen „de novo“ (Hutchinson) von unserm heutigen Standpunkt aus definitiv erledigt. „Omnis lepra e lepra.“ „Un ladre engendre un ladre“ (Ambroise Paré).

Aber auch für alle diejenigen, welche in dem Leprabacillus einen spezifisch pathogenen (für unsere Untersuchungsmethoden und für die unserer Beobachtung zugänglichen Zeiträume) in allen seinen wesentlichen Merkmalen konstanten Mikroorganismus sehen, bleibt eine Fülle weiterer Fragen, welche sich in der Hauptsache in folgender Weise zusammenfassen lassen:

Ist die Lepra eine kontagiöse Krankheit und wenn sie das ist, in welchem Umfange ist sie es?

Wie gelangen die Lepraerreger in den Menschen? — und woher stammen sie? — aus der Außenwelt oder nur von leprakranken Menschen? — auf welchem Wege werden sie von diesen an die Außenwelt abgegeben? — Werden sie durch Zwischenträger — lebende oder leblose — in den Menschen gebracht?

Haben tellurische, atmosphärische, Nahrungsverhältnisse eine Bedeutung?

Welche Rolle spielt die Disposition, angeborene, ererbte, oder extrauterin erworbene, spezifische oder allgemeine, Rassen- oder individuelle? Welche Bedeutung hat die Uebertragung — von der Aszendenz auf die Deszendenz — der Bacillen oder der Disposition?

Wird eine Immunität vererbt oder wenigstens ein gewisses Refraktärsein? Haben die Abkömmlinge Lepröser, ohne im eigentlichen Sinne leprös zu sein, gewisse Stigmata, resp. „Dystrophien" („Paraleprose")?

Ueber diese Fragen hat zum Teil in alter Zeit, vor allem aber in den letzten Jahrzehnten, eine außerordentlich rege Diskussion stattgefunden, die noch keineswegs zu einer Klärung und einer auch nur einigermaßen befriedigenden Einigung geführt hat. Ich kann hier auf alle ihre Einzelheiten und auf das ungeheure Material, das von den verschiedensten Seiten, aus allen Erdteilen zusammengebracht worden ist, natürlich nicht eingehen, sondern will das nach meiner Auffassung Wesentlichste in großen Zügen zusammenfassen und nur bei den bakteriologisch wichtigen Fragen ausführlicher verweilen.

Im Vordergrund steht aus natürlichen Gründen die Frage der Ansteckungsfähigkeit.

Bei den Krankheiten, deren Kontagiosität unbestritten und unbestreitbar aus der klinischen Beobachtung hervorgeht, ist mit der Erkenntnis des Infektionserregers, der Infektionswege und derjenigen Verhältnisse, die wir jetzt als Disposition zusammenfassen, die ätiologische Forschung im wesentlichen abgeschlossen. So liegen die Verhältnisse bei der Lepra nicht. Ihre Kontagiosität ist sehr lange Zeit bestritten gewesen und wird auch jetzt noch keineswegs wirklich allgemein anerkannt, auch von denjenigen nicht, welche an ihrer Natur als Infektionskrankheit und an der pathogenen Rolle der Leprabacillen nicht zweifeln. Vielfach werden in der Lehre von den Infektionskrankheiten überhaupt in nicht berechtigter Weise die kontagiösen und die nicht kontagiösen Krankheiten einander scharf gegenübergestellt, als wenn das zwei ganz getrennte Gruppen wären. Tatsächlich aber finden wir eine fortlaufende Reihe von den höchst bis zu den wenigst kontagiösen. Dabei ist die Kontagiosität abhängig von der Verbreitung der Krankheitserreger, von der Art, wie diese in den Körper eindringen und ihn verlassen, von ihrer Fähigkeit, in der unbelebten und belebten Außenwelt zu existieren, von der Verbreitung der Disposition und von der natürlichen und erworbenen Immunität. Diese Momente sind für die verschiedenen Infektionskrankheiten sehr verschieden („jede Infektionskrankheit hat ihren eigenen Grad von Kontagiosität", Besnier), aber sie sind auch bei der einzelnen keineswegs immer konstante, sich gleichbleibende Größen. So ist, um nur einige Beispiele zu nennen, die Pityriasis versicolor eine so gut wie nicht kontagiöse Krankheit, weil die Disposition nur auf einzelne Individuen beschränkt ist, die Pilze aber augenscheinlich in der Außenwelt so verbreitet sind, daß, wer die Disposition hat, schon sehr früh infiziert ist und bleibt. Masern sind unter Kindern eine fast obligat kontagiöse Krankheit, unter Erwachsenen sind sie, wegen der erworbenen Immunität, nur sehr wenig kontagiös. Während so bei den extremen Fällen die Beurteilung relativ einfach ist, ist sie sehr kompliziert bei den Infektionskrankheiten, die in der Mitte stehen, und bei denen die zahlreichen oben erwähnten Momente eine durch die Mannigfaltigkeit der möglichen Kombinationen schwer zu beurteilende Rolle spielen. Zu ihnen gehört neben der Tuberkulose auch die Lepra.

Wir werden zunächst die Gründe Revue passieren lassen, welche dafür angeführt werden können, daß die Lepra von einem Menschen zum andern direkt oder indirekt übertragbar ist. Dafür spricht einmal die von alters her bei fast allen Völkern bestehende Furcht vor der Ansteckung, die eigentlich erst in der neueren wissenschaftlichen Medizin kritisiert worden ist. So wenig man auch der Vox populi im allgemeinen trauen mag, so wenig kann man sich doch dem Eindruck entziehen, daß eine so allgemein verbreitete Meinung, welche zu so eingreifenden, kostspieligen und oft grausamen Maßnahmen geführt hat und sich so lange in allen Ländern gehalten hat, nicht ohne eine tatsächliche Unterlage sein kann.

Dafür spricht ferner der Umstand, daß es auch in neuester Zeit anscheinend nur durch die Isolierung, d. h. durch Maßnahmen, welche ausschließlich die Ansteckungsmöglichkeiten verhindern oder vermeiden, gelungen ist, die Lepraausbreitung einzudämmen (Norwegen, Island etc.). Umgekehrt hat das Aufgeben des Kontagiositätsstandpunktes zur Vermehrung der Leprösen geführt (z. B. in Holländisch-Indien nach Broes, v. Dort & Neeb). Die Lepra ist immer im großen wie im einzelnen in ihrer Ausbreitung den Verkehrswegen des Menschen gefolgt, wie verschiedentlich in den Bemerkungen über die Geschichte und Geographie hervorgehoben wurde. Je dichter die Bevölkerung, um so größer die Möglichkeit der Ansteckung. Hungersnot und Krieg vermehren die Zahl der Fälle (Jeanselme).

Einerseits kann man das Freibleiben von einzelnen Bevölkerungsschichten oder von bestimmten Gegenden ohne Schwierigkeit dadurch erklären, daß der Kontakt mit den von Lepra Durchseuchten vermieden wird (z. B. Bergbewohner in Annam, die nie in die Ebene herabsteigen, die Indianer in Guyana, die Serères vom Senegal etc., cf. Jeanselme). In Neu-Kaledonien richtet sich die Ausbreitung der Lepra unter den Sträflingen ganz darnach, ob sie mit den Eingeborenen in Kontakt kommen oder nicht (Jeanselme).

Andererseits kann man in einer ganzen Anzahl von Gegenden speziell verfolgen, wie auch noch in unserer Zeit die Lepra importiert wurde und dadurch neue Krankheitsherde entstanden sind.

Hierher gehören, um nur einige Beispiele anzuführen, die Einschleppung der Lepra auf die Sandwichinseln, in Alicante (Forné), auf die Loyalty-Inseln (Nicolas), auf Neu Kaledonien etc. Oder Fälle, in denen ein Leprakranker in einen leprafreien Distrikt kommt und im Verlauf weniger Jahre eine ganze Reihe von Personen erkrankt, deren Infektion sich „konzentrisch auf den ersten Fall zurückführen" läßt (Arning: Sandwichinseln, Heidenstamm: Cypern, die Memeler Epidemie etc.).

In manchen genauer untersuchten Fällen kann der Gang einer Endemie oder einer Epidemie genauer studiert und die Verbreitung durch die kranken Menschen von Etappe zu Etappe nachgewiesen werden, so z. B. auf der Insel Oesel (Dehio und seine Schüler). Ich erwähne hier eine Beobachtung Lochtes: Ein lepröses Mädchen infizierte einen gesunden, später ihren eigenen Mann, dessen Familie und eine Magd, diese auf einem anderen Gut 7 Arbeiter (also von einer Kranken 28 Personen angesteckt!) Als andere mehr oder weniger beweisende Fälle von Einschleppung von Lepra in eine Familie, von Ansteckung durch lepröse Verwandte oder Bekannte, zitiere ich die Fälle von Miss Hatch, von Glück, von Zechmeister, von Goldschmidt (eine Amme war nur 4 Tage in einer Familie; nach 6 Jahren wurde das von ihr genährte Kind leprös), von Saltzmann (ein Hirt wird auf einer einsamen Insel von seiner leprösen Frau angesteckt, er heiratet nacheinander 3 Frauen, alle 3 werden leprös), von Kaurin (ein Knabe schläft im Bett seines leprösen Großvaters, er wird leprös, seine Eltern nicht), von Lorand (ein Mädchen pflegt einen leprösen Kranken und wird nach 5—6 Jahren leprös, ein Bauer wird leprös, nachdem er 9 Jahre vorher mit einem leprösen Knecht zusammengeschlafen hat — Schweden); ferner mehr oder weniger beweisende Kontagionsfälle von Simons, Rosolimos, Urbanowicz. Außerordentlich deutlich ist auch die Kontagion in der von Fletcher beobachteten Familie (cf. Phédran & Duhring): Eine Engländerin auf der Prinz-Eduards-Insel (Canada) wird leprös; ebenso 5 ihrer Kinder, der Mann einer ihrer Töchter und 2 in intimen Beziehungen mit der Familie Lebende. (Ganz ähnlich in einem Falle in Louisiana, cf. White.) Weitere beweisende Beispiele gibt Jeanselme.

In einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Fällen kann man feststellen, daß die Erkrankung nach menschlichem Ermessen nur durch Kontagion mehr oder weniger unmittelbar von einem kranken Menschen

aus stattgefunden haben kann. So in den Fällen, in denen Ehegatten einander ansteckten.

Das Material ist in dieser Beziehung keineswegs so spärlich, wie man vielfach glaubt (Jeanselme). Ich selbst kenne einen ganz typischen solchen Fall (Schweizerin in Argentinien von ihrem tuberös-leprösen Mann mit anästhetischer Lepra angesteckt, was Ehlers als die Regel in solchen Fällen bezeichnet). Dehio erwähnt 6 Infektionen in der Ehe, 4 bei Liebesverhältnissen, Hirschberg 6mal konjugale Lepra, Ehlers 5mal, ferner Buisson, Münch (die Frau infiziert häufiger den Mann, als umgekehrt, wegen der zeitigen Impotenz des Mannes, s. u.); bei länger dauernden Ehen findet die Infektion in 11 Proz. statt. Nach Sand kommt es allerdings in 97 Proz. der Fälle nicht zur Ansteckung.

Besonders wichtig sind die bisher allerdings ganz vereinzelten Fälle, in denen in sonst leprafreien Ländern ein einzelner eingeschleppter Fall zu einer weiteren Erkrankung geführt hat.

Ich zitiere hier, weil solche Fälle immer noch geleugnet oder als extreme Ausnahmen angesehen werden, folgende mehr oder weniger gut beglaubigte Beobachtungen:

Benson (Bruder eines aus Indien zurückgekehrten Irländers); Wolff (Neffe eines in Tonkin infizierten Mannes im Elsaß); L. Perrin (in Marseille Ehefrau eines in Tonkin infizierten Mannes); Montgomery (in S. Francisco sexueller Verkehr mit chinesischen Mädchen; eine Frau, die einmal mit einem Leprösen in einem Hause gewohnt hat?).

Kuiper, Mendes da Costa (ein Mann, der nur einen einzigen Tag sich außerhalb Hollands aufgehalten hat, erkrankt 9 Jahre nach der Rückkehr seines tuberös-leprösen, aus Indien heimgekehrten Bruders an maculo-anästhetischer Lepra). Mantegazza & Bertarelli (Sohn eines in Amerika infizierten Lombarden). Lande (Französin in Frankreich durch ein lepröses Kind angesteckt), Perrin (Französin durch ihren aus Indochina zurückgekehrten Mann infiziert), ebenso Mibelli (Parma), de Azua (Madrid, typische Fälle von Kontagion durch von auswärts kommende Verwandte), ferner Atkinson (?), Ghose & Munro, de Amicis. In Uebereinstimmung damit steht auch, daß bei den in leprafreien Ländern vorkommenden isolierten Fällen so gut wie immer wenigstens die Möglichkeit eines Kontaktes mit Leprösen vorhanden war (eine anscheinende Ausnahme bei Turner).

Es gehören hierher ferner die Schulinfektionen (z. B. Nicolas auf den Loyalty-Inseln, einer meiner Fälle im Wallis) und die einzelnen Fälle, in denen gesunde Menschen in Leproserien leprös geworden sind.

Außer dem bekannten Pater Damien — der, wie man sagt, wenig sauber gewesen sein soll — sind u. a. bekannt: ein Krankenwärter, der einen Abszeß bei einem Leprösen eröffnete, sich am Finger verletzte und nach kurzer Zeit (?) die ersten akuten Zeichen von Lepra darbot (Hundadze), eine Nonne und ein Geistlicher in Birmanien, ein Missionär in Indo-China, auch Aerzte (Vidal, Robinson, Jeanselme, Nicolas), der Sohn eines Lepra-Arztes in Japan (Tashiro); in einer Leproserie erkrankte der Koch nach 30, der Verwalter nach 5, der Portier nach 4 Jahren (Havelberg, cf. auch Leloir, S. 303). Unter 340 Armenhäuslern wurden in Riga in 4—5 Jahren 22 leprös (v. Reissner). In Norwegen wurden nach Hansen (cf. Lie) 2 Fälle von Ansteckung in Leproserien in den 60er Jahren beobachtet, als man noch nicht an Ansteckung glaubte.

Einer der beweisendsten Fälle ist wohl der von Ehlers berichtete: (Internat. Dermatologen-Kongreß, Berlin, 1904, I, 263). Ein Arzt infiziert sich bei der Entbindung einer Negerin, die er später als leprös erkannte; langsam heilende Wunde am Finger, später lancinierende Schmerzen im gleichen Finger und dann typische anästhetische Lepra. Ich selbst weiß durch persönliche Mitteilung von einem Arzt, der viele Lepröse seziert hat und dann anästhetisch leprös wurde. Wichtig sind auch Angaben darüber, wie oft man in Ländern mit mäßiger Lepra-Ausbreitung nachweisen kann, daß die Erkrankten mit anderen Leprösen in Berührung gekommen sind; so gibt v. Bergmann an, daß unter 105 Fällen in Riga die Infektionsquelle 51mal bestimmt, 15mal mit Wahrscheinlichkeit gefunden werden konnte. Sehr bedeutungsvoll ist auch die Tatsache, daß Kinder von leprösen Familien, wenn sie früh isoliert werden, sehr wenig, wenn sie aber länger in Kontakt mit ihren Angehörigen bleiben, zahlreich erkranken (cf. bei Heredität).

DE AZUA gibt an, daß nach der Indischen Kommission 5 Proz. der Personen, welche mit Leprösen in intimem Kontakt leben, leprös werden. Dann müßte, wenn die Kontagion keine Rolle spielte, die Zahl der gesamten Leprösen in Indien auf 200 Millionen Einwohner 10 Millionen sein; es sind aber nach WELLESLEY-BAILEY nur 97 340, also viel zu wenig. Dann muß also der Kontakt die Zahl der Erkrankungen wesentlich erhöhen (cf. FALCAO).

Es wird von den Kontagionisten allgemein anerkannt, daß intimes Zusammenleben und mangelnde Sauberkeit die Infektion mit Lepra ungemein begünstigen. Dagegen spricht natürlich auch nicht, daß einzelne reinliche Europäer sich doch anstecken; denn auch diese können in Lepraländern gelegentlich gezwungen sein, unhygienisch zu leben (SANDES).

Berücksichtigen wir auf der anderen Seite die Argumente, welche die Gegner der Kontagiositätslehre vorgebracht haben, so ist da immer und immer wieder die Tatsache in erste Linie gestellt worden, daß den einzelnen Fällen, welche die Kontagion zu beweisen scheinen, eine ungeheuere Mehrzahl von solchen gegenübersteht, in denen trotz anscheinend ungünstigster Bedingungen die Uebertragung doch ausgeblieben ist. Ehegatten, von denen einer leprös ist, bleiben jahrzehntelang in intimster Gemeinschaft, ohne daß der andere erkrankt. Einzelne Leprakranke leben in leprafreien Ländern in relativ großer Zahl, ohne daß neue Herde entstehen.

Alle diese Momente können doch aber nur beweisen, daß die Kontagion nicht leicht eintritt, daß besondere, uns bisher nicht bekannte Momente in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Ansteckung nicht zustande kommen lassen, daß sie in anderen Fällen aber, in denen diese Momente auf uns ebenfalls unbekannte Weise ausgeschaltet oder in denen umgekehrt die Ansteckung unterstützende Momente hinzugekommen sind, doch einmal stattfinden kann.

Die Vertreter der Kontagionslehre sind mit wenigen Ausnahmen ja nicht so weit gegangen, zu behaupten, daß die Lepra eine leicht übertragbare Krankheit ist. Immer haben sie betont, daß besondere Umstände zur Infektion notwendig sind und daß deren Studium von allergrößter Bedeutung ist. Daß die bisherige vollständige oder fast vollständige Erfolglosigkeit der Tierversuche für diese Frage nicht zu verwerten ist, wird wohl allgemein zugegeben werden. Die Versuche am Menschen aber, die namentlich zu der Zeit, als man an die Kontagiosität nicht glaubte, in größerer Zahl gemacht worden sind, werden von den Gegnern der Kontagiosität für sich verwertet.

DANIELSSEN hat in den Jahren 1844—1858 wiederholt sich selbst, mehrere Gehilfen, einige Aerzte, mehrere Syphilis- und Favuskranke mit Knotenmasse (die er auch unter die Haut nähte), mit Blut, mit pleuritischem Exsudat resultatlos inokuliert; nach HANSEN beweisen diese Versuche nichts, weil die Impfung oft zu oberflächlich war, weil die Impfstellen vereiterten etc. PROFETA hat 10 Personen ohne Erfolg zu infizieren versucht. HOLST hat Knotensaft inokuliert. ISTSCH hat 10 Menschen geimpft. Negativ sind auch die Versuche BARGILLIS verlaufen. Wenig Beweiskraft im positiven wie im negativen Sinne kommt natürlich den Versuchen zu, die an schon Leprösen vorgenommen wurden (HANSEN zweimal, ferner RAKE ohne, GOLDSCHMIDT mit einem positiven Resultat). Dagegen soll nach COFFIN sich ein Gefangener mit Erfolg selbst infiziert haben; der Versuch ist nicht beweisend, da der Patient vorher mit Leprösen in Berührung war. Positive, aber wohl kaum beweisende Resultate sollen auch DAUBLER & SACHS beobachtet haben.

Am meisten besprochen worden ist der bekannte Versuch ARNINGS, der den zum Tode verurteilten Verbrecher KEANU mit Erlaubnis der Behörden und mit Zustimmung des Delinquenten selbst mit Lepramaterial impfte, und zwar mit reichlich Leprabacillen enthaltendem Eiter tuberöser Lepra in eine Cantharidenblase am Arm und in Skarifikationswunden am Ohr; außerdem brachte A. einen Knoten ins Unterhautzellgewebe des Armes. Daraus entwickelte sich

ein zunächst bacillenhaltiges Geschwür, dann trat Schwellung des Nervus ulnaris, weiterhin ein bacillenhaltiges Knötchen in der keloidartigen Narbe des Geschwürs auf. All das schwand aber wieder. Keanu schien zuerst 1 $^{3}/_{4}$ Jahr gesund, war dann aber 4 Jahre nach der Impfung an schwerer gemischter Lepra, anscheinend ohne besondere Erscheinungen an der Inokulationsstelle, erkrankt und ist daran gestorben. So wahrscheinlich es auch ist, daß bei Keanu die Inokulation angegangen ist, so kann man das doch, wie Arning selbst zugibt, nicht mit absoluter Bestimmtheit behaupten, da der Verbrecher nach Swift Lepröse in seiner Familie hatte, vor dem Versuch und wohl auch noch nachher mit leprösen Individuen in Berührung gekommen ist und der gesamte Verlauf, wie z. B. Babes auseinandersetzt, auch in anderer Weise gedeutet werden könnte, nach Swift auch auffallend schnell war (was aber gewiß vorkommt). Ob die in der Impfnarbe nachgewiesenen Bacillen (Montgomery) lebend waren, ist nach Arning selbst unsicher. Im ganzen macht der Verlauf des Falles es doch sehr wahrscheinlich, daß wirklich eine Inokulation geglückt ist.

Auch die Menschenversuche ergeben also nichts Definitives. Aber selbst wenn sie alle absolut negativ ausgefallen wären, würde das die unzähligen Tatsachen, welche für die Kontagiosität der Lepra sprechen, nicht aus der Welt schaffen können. Wir müßten auch dann noch annehmen, daß es eben bisher noch nicht gelungen ist, selbst im Menschenexperiment die natürlichen Infektionsbedingungen nachzuahmen. Ort und Art der Inokulation können andere sein, als die von den Experimentatoren gewählten, ja man könnte auch annehmen, daß nur oft wiederholte Einzelinokulationen schließlich zum Haften der Krankheit führen (cf. z. B. Nicolle, der diese Hypothese auf die Steigerung der Empfänglichkeit bei den Affen stützt, s. oben). Weitere Argumente für und gegen die Kontagiositätslehre werden wir noch im Verlaufe dieser Erörterungen anführen müssen. Zunächst aber erhebt sich naturgemäß die Frage: Wie und wo der Leprabacillus in den menschlichen Körper eindringt?

Wenn wir zunächst von der germinativen und placentaren Uebertragung absehen, so sind als Inokulationsstellen in Betracht gezogen worden: Die Haut, die Schleimhaut der Luftwege, der Intestinal- und der Genitaltrakt, endlich eine unmittelbare Einimpfung in die Lymph- und eventuell in die Blutbahnen.

Die beiden letzten Wege können wir ohne weiteres außer acht lassen; denn so unzweifelhaft es auch ist, daß die Leprabacillen sich innerhalb des Organismus auf dem Lymph- und Blutweg ausbreiten, und so sehr auch die Möglichkeit zuzugeben ist, daß, wie bei der Syphilis, eine direkte Einimpfung ins Blut stattfinden kann (bei der Lepra z. B. durch Insekten, siehe unten), so wenig war es doch bisher möglich, irgendein plausibles Argument für einen solchen Inokulationsmodus beizubringen. Das Fehlen eines „Primäraffektes" an den unserer Untersuchung zugänglichen Körperstellen kann natürlich nie beweisen, daß ein solcher nirgends vorhanden war und ist. Hierfür wie für alle die Kontagiosität und die Invasionspforten angehenden Fragen bildet die lange Inkubationszeit der Lepra eine große Schwierigkeit.

Was die Haut betrifft, so ist in der Literatur eine Anzahl von Fällen vorhanden, die den Eindruck erwecken, als wenn zunächst eine Zeitlang nur ein kutaner Herd bestände, der sogar durch einzelne klinische Eigentümlichkeiten ausgezeichnet sein soll: flach erhabene, runde, scharf abgesetzte, blaß- bis kupferrote oder fast schwarze Infiltrate von Heller- bis Handgröße (Bayon, Schilling, Drognat-Landré,

Mac Anliffe, Leloir [?], Glück, v. Reissner, v. Bergmann, Arning), solitäre Papeln oder anästhetische Knoten (Marcano & Würtz, de Beurmann & Gougerot).

Man kann in solchen Fällen die Möglichkeit für gegeben ansehen, daß die Leprabacillen zuerst an dieser Stelle in den Körper eingedrungen sind. Aber da es unmöglich ist, zu beweisen, daß es sich dabei wirklich um den ersten und einzigen Herd handelt, wird man auch diesen Beobachtungen gegenüber sich skeptisch verhalten müssen. Auf die einfache Angabe der Kranken, daß sie sich durch Hautläsionen infiziert haben, ist selbstverständlich kein Gewicht zu legen. Die Fälle, in denen es gelungen sein soll, durch die Zerstörung solcher Primäraffekte den Ausbruch der Lepra zu verhindern, sind doch noch zu spärlich und in ihrer Deutung zu dubiös, um als beweisend angesehen werden zu können (cf. Marcano & Wurtz, de Beurmann & Gougerot).

Das gleiche läßt sich wohl auch gegenüber der Annahme sagen, daß bei barfuß gehenden Menschen der Beginn der Lepra sich häufig an den unteren Extremitäten zeigt (z. B. Geill 50 Proz. zuerst an den Füßen, Arning, Ehlers, de Beurmann & Gougerot, Mantegazza, Würtz & Leredde [Abessynien]). Mehrmals beobachtete Geill als erstes Symptom Blasen an den Füßen; an eine Fußwunde durch einen Stein schloß sich nach einem Jahr aszendierende Lepra maculosa an. Zweimal wandelten sich Wunden an den Füßen in Mala perforantia um. Nach Cognac & Mougeot begann die Lepra unter 2437 Fällen 526mal „d'emblée", 550mal an den Füßen, 420mal an den Händen, 321mal an Händen und Füßen, 337mal im Gesicht (Cochinchina).

Noch weniger bewiesen ist Babes Ansicht, daß die Bacillen speziell an Stellen der Haarfollikel (nach Peters auch an den Schweißporen) in die Haut eindringen. Er hat einmal ganz minimale Knötchen mit Bacillen im Niveau einer Haarpapille angetroffen. Das kann aber sehr wohl auch durch die Gefäßversorgung der Follikel bedingt sein. Nach Ehlers muß man die Invasionspforte dort suchen, wo die ersten Symptome sich zeigen (in Island z. B. im Gesicht und an den Händen).

In einer Anzahl einzelner Fälle ist behauptet worden, daß die lepröse Infektion der Haut sich an eine Hautläsion angeschlossen habe. Ich führe als Beispiele an: Blanc (erysipeloid-ähnlicher Initialaffekt eine Woche [?] nach einem Schnitt beim Rasieren; Pater Baglioni, am Naseneingang nach Schnupfen); Arning (papulöser Primäraffekt an der Haut des Vorderarms bei einer Dame 3 Monate nach ihrer Ankunft in Honolulu); Kaposi (Blase am Finger nach Mückenstich); Sandes (initiale Papel am Kinn, nach 2 Jahren weitere Entwickelung); Pellizzari (lokale Lepra 49 Jahre [!] nach einem Aderlaß entstanden); Strain (Infektion der Operationswunde eines Mammacarcinoms?); Babes (nach Erfrierungen, nach Ulcus molle). Dafür, daß die Haut oft als Eingangspforte dient, wird auch angeführt, daß bei den Eingeborenen mit ihrer Unsauberkeit Dermatosen, Geschwüre etc. viel häufiger sind und viel mehr mit Leprabacillen verunreinigt werden (Neeb), daß die Frauen so viel seltener erkranken als die Männer (sie pflegen ihre Haut besser, haben weniger Schrunden, Broes v. Dort), daß Kinder sich häufig infizieren (Münch).

Besonders diskutiert worden ist auch die Bedeutung der Vaccination für die Ausbreitung der Lepra.

Die meisten Autoren (z. B. Hansen & Looft, Beaven Rake, Backmaster, Castor Aorrie, Abraham, Pringle, Ashmead, die Indische Kommission) leugnen die Uebertragung bei der Vaccination und führen verschiedene Argumente dagegen an (humane Lymphe aus Lepraländern sei unschädlich, in China wird kaum geimpft, in Skandinavien hat die Lepra trotz obligatorischer Impfung abgenommen etc.). Dagegen hat man speziell auf den Sandwich-Inseln viel an die Ausbreitung durch die Vaccination gedacht; doch ist auch da von sicheren Beweisen keine Rede (cf. Arning). Penrose hält unsauberes Impfen (und Rasieren) für die gewöhnlichste Ursache der Uebertragung; auch de Azua, Brown, Tebb, Hillis glaubten an sie. Gairdner berichtet von 2 Kindern, die von einem später leprös gewordenen Kind geimpft worden waren und später leprös wurden, Daubler berichtet 2 Uebertragungen (zu kurze Zeit bis zur Entwickelung?), Arning & Sugai fanden Bacillen in Impfpusteln auf tuberöser Lepra (im Gegensatz zur Indischen Kommission). Pitres konstatierte bei Lepra mixta auf anästhetischer und normaler Haut Bacillen in den Pusteln.

Von den oberen Luftwegen ist ganz speziell die Nase als Eintrittspforte der Bacillen angeschuldigt worden.

Auf die „prodromale“ Nasenaffektion haben schon vor mehr als 100 Jahren Lori & Pfefferkorn, dann Boeck & Danielssen hingewiesen. Goldschmidt, Köbner, Falcao u. a. haben die Bedeutung der Naseninfektion erwogen, Arning die bacillenhaltigen Nasengeschwüre bei anästhetischer Lepra als sehr beachtenswert betont. Ganz besonders energisch aber hat Sticker, aufmerksam gemacht von Robert Koch, der regelmäßig Bacillen fand, die Infektion durch die Nasenschleimhaut und den Sitz der ersten und konstantesten Läsionen in dieser hervorgehoben. Er hat es fast als ein Gesetz hingestellt, daß die Bacillen hier eindringen und ihre ersten Läsionen setzen. Er fand z. B. unter 153 Leprösen 128mal Bacillen in der Nase. 13mal war sie anscheinend nicht erkrankt, enthielt aber doch 9mal Bacillen; es waren also nur 4 Lepröse ohne nasale Lepra. Der Primäraffekt in der Nase (trockene Hyperämie, Schleimhaut rauh oder glatt atrophisch, Geschwür oder auch harte Schwellung) besteht nach Sticker während der ganzen Krankheit, sei aber oft schon vor anderen Symptomen vorhanden. Nach Goldschmidt sind die Bacillen in dem eingedickten Sekret vor der Geschwürsbildung zu finden. Nach Heiser ist das Nasengeschwür das erste und konstanteste Symptom (unter 1200 Leprösen 799mal).

So außerordentlich regelmäßig wie Sticker haben andere Autoren die Bacillen in der Nase der Leprösen nicht nachgewiesen. Ich führe von einigen weiteren Untersuchungen an: Kolle (45 Fälle von tuberöser Lepra, alle positiv, 62 Fälle maculo-anästhetischer Lepra, 21mal positiv; von 30 gemischten Fällen 8 frei); Lie (32,5 Proz. unter 50 tuberösen, 92 maculo-anästhetischen Fällen, oder nach einer anderen Zusammenstellung 35 Proz., fast immer bei tuberöser und gemischter Lepra, bei anästhetischer nur 4mal unter 94); Auche 75 Proz.; Thiroux (Lepra tuberosa und mixta 90,32 Proz., nervosa 15,94 Proz. — aber oft sekundär!); Krulle (8 Fälle, immer Bacillen oder Veränderungen); Werner (7 tuberöse Fälle: 1 negativ; 7 nervöse: 1 negativ; 1 gemischter positiv); Falcao 17mal positiv; Ziemann (bei tuberöser Lepra 100, bei nervöser Lepra 54 Proz. positiv); van Houtum (von 169 tuberösen Fällen 155, von 96 anästhetischen 3 positiv); Glück (68 Proz. der tuberösen Fälle positiv). Kitasato fand unter 40 Kranken mit normaler Schleimhaut 14, unter 83 mit erkrankter Schleimhaut 55mal Bacillen, im ganzen bei Lepra tuberosa 80 Proz., bei Lepra nervorum 42,6 Proz., bei mixta 80,5 Proz. positiv; Deycke (bei tuberöser Lepra immer, bei Nervenlepra 6mal unter 30 Fällen); Bourret (von 9 Lepra tuberosa 9, von 5 Lepra mixta 4, von 13 Lepra nervosa 8 positiv); Babes (30 Proz. positiv); Lebœuf (Lepra completa 92,3 Proz., L. tuberosa 84 Proz., L. maculo-anaesthetica 47,29 Proz., L. incompleta 41,11 Proz.). Für die Häufigkeit der Nasenerkrankung sind ferner eingetreten; ungefähr gleichzeitig mit Sticker, Jeanselme und Laurens, die sie auch bei anästhetischen Fällen sehr oft fanden (im ganzen in 61,53 Proz.), Gerber, Angier & Martin, Dorendorf, Münch, Ghon, Gravagna, Mac Leod, Mantegazza, Uhlenhuth & Steffenhagen, Krause.

Im Gegensatz dazu betonen einige Autoren, daß sie wenig Bacillen in der Nase gefunden haben (z. B. v. Bergmann, Thompson, Macdonald auf den Sandwichinseln), daß diese auch bei vorgeschrittenen tuberösen Fällen in der Nase fehlen können (Kaposi, Doutrelepont, Petrini de Galatz, Darier, Bloch, Jerome, Kingsburg), daß die Nasenulzeration zwar früh, aber im allgemeinen erst nach deutlicher Allgemeininfektion auftritt (Sandes), daß speziell bei anästhetischen Fällen manchmal nicht bloß keine Bacillen, sondern auch keine Läsionen zu konstatieren sind (Arning — so auch meine anästhetischen Fälle), daß die Bacillen in der Nase bei älteren Fällen viel häufiger sind als bei frischen, daß bei anästhetischen Kranken, die mit tuberösen zusammenwohnen, Bacillen nicht häufiger zu finden sind, als bei anästhetischen überhaupt (ca. 20 Proz., Glück), daß, wenn die Nase als Infektionsquelle eine so große Rolle spielen würde, die Lepra auch in den leprafreien Ländern leichter übertragen werden müßte (Hallopeau, Boeck). Häufigere positive Befunde bei Nervenfällen (cf. z. B. Sticker) werden darauf zurückgeführt, daß es sich tatsächlich um Mischformen gehandelt habe (Lie). Brinckerhoff & Moore fanden unter 5 beginnenden Fällen 4mal keine Bacillen. Sie betonen, daß manche von den Nasenkrankheiten in der leprösen Bevölkerung nicht leprös seien. Die Frage, ob man bei nicht leprösen Menschen, die mit Leprösen mehr oder weniger viel in Berührung kommen, öfter Lepra- oder richtiger gesagt „säurefeste Bacillen“ in der Nase findet, wird verschieden beantwortet. Zechmeister, Tandler, Horcicka hatten

positive Befunde bei den gesunden Verwandten, RÖMER bei (selbst erst seit kurzer Zeit eingetretenen) Wärtern (immer!), STICKER bei einem gesunden Kinde lepröser Eltern, KITASATO unter 68 Fällen 3mal (er fand aber auch bei anderen Nasenkranken säurefeste, den Leprabacillen allerdings nicht gleichende Bacillen), GLÜCK einmal bei einem Wärter, BRINCKERHOFF & MOORE einmal (die Nasenbefunde nicht lepröser Kinder und nicht lepröser Eltern waren nicht verschieden). Ich selbst habe bei den Angehörigen der Walliser Leprösen vergeblich nach Bacillen im Nasenschleim gesucht. Fälle, in denen wirklich nur die Nasenschleimhaut erkrankt gefunden wurde, sind nicht zahlreich. PETERSEN hat 13 (davon nur einer von ihm selbst beobachtet), FALCAO 2 solche erwähnt. Der letztere fand sogar fast bei allen Deszendenten Lepröser leichte Rhinitis, bei 22 kleine Septumgeschwüre mit Bacillen in 17 Fällen, ohne sonstige lepröse Erscheinungen. Von 12 Fällen, die FALCAO verfolgen konnte, fand 9mal eine Generalisation nicht statt. In einem weiteren Falle traten 3 Monate nach dem ersten positiven Befund Oedème broncé der Hände und Nervenstörungen ein. Einmal wurde der „Primäraffekt" in der Nase kauterisiert und dann blieb der Patient (vorläufig?) gesund.

Die meisten Autoren, z. B. KOLLE, JEANSELME, GERBER, DE BEURMANN & GOUGEROT, ARNING, EHLERS, PETERSEN, ABRAHAM, MAC LEOD, GLÜCK stehen auf dem Standpunkt, daß die Nase zwar den Eintrittsort der Bacillen bilden könne und oft bilde, daß aber von einem Gesetz oder einer auch nur einigermaßen allgemein gültigen Regel vorläufig noch nicht die Rede sein könne, bis man eine viel größere Zahl von frischen Fällen untersucht habe. Auch NEISSER betont, daß er nie einen Fall mit ausschließlicher Nasenerkrankung gesehen habe. Die Häufigkeit der ersten Herde im Gesicht, die Möglichkeit, daß die Ausbreitung des leprösen Prozesses mit den Lymphbahnen übereinstimmt (STICKER), kann natürlich nicht mit Bestimmtheit für den Primäraffekt in der Nase verwertet werden, ebensowenig das frühzeitige Auftreten von Verstopfung der Nase und Nasenbluten etc. Die negativen Befunde, die viele Autoren und so auch ich, bei anästhetischen Fällen sowohl bezüglich der Bacillen wie der Läsionen erhoben haben, können freilich ebenfalls nichts beweisen, da primäre Veränderungen ja mikroskopisch klein oder auch schon längst und spurlos abgeheilt sein können (HEISER), wie bei den Hautherden dieser Form. Die Infektion der Nase könnte natürlich nicht bloß durch die Luft (s. u.), sondern auch durch die mit Leprabacillen beladenen Fingernägel stattfinden (LASSAR, RONDA-SCHMIDT). Ob Läsionen zum Eindringen der Bacillen notwendig sind, ist auch hier unentschieden.

Während wir für die Haut und Nase wenigstens einiges positive Material haben, ist das für die andern oben erwähnten Infektionsmöglichkeiten nicht der Fall. Gewiß könnten auch die tieferen Respirationswege, speziell die Lunge, als Invasionspforte dienen (siehe unten über die Verbreitung der Leprabacillen durch die Luft); aber die klinische Beobachtung gibt dafür ebensowenig brauchbares Material, da die Lunge selten und meist nur spät erkrankt (JEANSELME), wie für den Intestinaltrakt, der ebenfalls in Erwägung gezogen werden muß (KOLLE) und für den auch das frühzeitige Vorkommen von Bacillen in Leber und Milz (BLACK) angeführt worden ist. Auch für die Infektion durch die Genitalorgane liegen einigermaßen verwertbare Daten nicht vor, wenngleich das Vorhandensein von Bacillen in den Sekreten und von leprösen Läsionen an äußeren und inneren Geschlechtsteilen bei Männern und Frauen erwiesen ist (siehe unten). Die relative Seltenheit der Lepra bei Ehegatten spricht gegen eine einigermaßen wesentliche Bedeutung dieses Infektionsweges.

Wenn man gelegentlich den sexuellen Verkehr mit Prostituierten für die Infektion speziell von Europäern in den Tropen hat verantwortlich machen wollen, so ist dagegen zu sagen, daß bei solchen Patienten naturgemäß auch alle möglichen anderen Infektionsarten in Frage gezogen werden müssen. Daher sind die einzelnen Fälle, die berichtet worden sind (LELOIR, CAMERON & ALLISON etc.), sowie die Aeußerungen derjenigen Autoren, die für diesen Infektionsweg eintreten, kritisch zu beurteilen, wenngleich die Möglichkeit natürlich zuzugeben ist (cf. CLARAC). Wenn FR. KOCH hervorhebt, daß die Lepra nur von

europäischen Männern in den Tropen erworben wird, die mit den eingeborenen Frauen in Konkubinat leben, während weiße Frauen nicht erkranken, so ist auch dagegen zu sagen, daß die Männer im allgemeinen viel häufiger leprös sind, und überdies infolge ihres Berufes mit den Eingeborenen überhaupt in viel näheren Kontakt kommen, als die — im ganzen viel weniger zahlreichen — in den Tropen lebenden weißen Frauen.

Als Résumé dieser Ausführungen kann etwa folgendes gesagt werden: Wir kennen mit Bestimmtheit noch keinen Infektionsweg des Leprabacillus. Die Länge der Inkubationszeit, die Langsamkeit der Entwickelung der Symptome, die Schwierigkeit, einen Herd am Körper als den einzigen und darum sicher ersten zu erweisen, bedingen die Kompliziertheit dieser Frage. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind für viele Fälle Nasenschleimhaut und Haut als Invasionspforten anzusehen. Ob der Invasion immer ein Primäraffekt (klinisch oder histologisch) entsprechen muß, ist unbekannt. Es wäre bei der Lepra ebenso falsch wie bei der Tuberkulose, nur auf eine Invasionsmöglichkeit abzustellen. In den verschiedenen Ländern, unter verschiedenen Lebensbedingungen können die Infektionswege verschieden oder die verschiedenen Infektionsarten verschieden häufig sein (Arning, Ehlers, Abraham).

Wir haben weiterhin zu fragen: woher kommen die Leprabacillen, welche zur Infektion führen? In erster Linie ist, da die Erkrankung fast nur bei mehr oder weniger intimem Zusammenleben mit Leprösen zustande kommt (siehe oben und unten), zu prüfen, auf welchen Wegen die Leprabacillen den erkrankten Menschen verlassen. In dieser Beziehung liegt ein großes Material vor. Die für die Beurteilung der Infektiosität wichtige Vorfrage, ob und inwieweit die ausgeschiedenen Bacillen lebend und infektionstüchtig seien, ist vorderhand nicht zu entscheiden, da brauchbare Kultivierungs- und Tierimpfungsresultate noch fehlen und die tinktorielle Unterscheidung lebender und toter Bacillen (siehe oben Unna) noch nicht als beweisend anerkannt ist. Jedenfalls liegt in Analogie mit anderen Erkrankungen m. E. kein Grund vor, an der Lebensfähigkeit eines mehr oder weniger großen Teils dieser oft ungeheuren Bacillenmassen zu zweifeln, wie das verschiedene Autoren (cf. oben und z. B. Campana für alle ausgeschiedenen Bacillen; Manuel F. Alfonso, wegen des anaëroben Wachstums der Kulturen?) getan haben.

Von einer verschiedenen Virulenz der Bacillen wissen wir noch nichts. Durch Ansteckung von tuberösen Formen aus können anästhetische zustande kommen. Ob die Virulenz- resp. Ansteckungsfähigkeit in den Tropen größer sei als im Norden, darüber sind die Ansichten geteilt (Neisser contra Ehlers). Daß die Virulenz bei Ueberimpfung von Mensch zu Mensch zunimmt, hat Neisser natürlich auch nur hypothetisch ausgesprochen. Die Hypothese von der Abnahme der Lepra durch eine Verminderung der Virulenz (Baumgarten) hat Hansen damit zu widerlegen gesucht, daß diese Abnahme nach Einführung von Isolierungsmaßregeln viel zu schnell erfolgt. Auch Ashmeads Angaben über Virulenzschwankungen sind ebenso hypothetisch wie die Mansons, daß die Bacillen im Organismus in einen Ruhezustand übergehen, in welchem sie in Zellen aufgenommen werden; daher (vermeintlich!) die Schwierigkeit der Uebertragung.

Ob, wie Neisser meint, die „ungemein langsam wachsenden Bacillen“ oft wieder von der Haut- und Schleimhautoberfläche abge-

stoßen und entfernt werden, ehe sie Zeit fanden, sich genügend zu vermehren und wachsend ins Gewebe einzudringen, bleibt natürlich auch noch zu entscheiden.

Unzweifelhaft werden sehr zahlreiche Bacillen bei der tuberösen Lepra an die Außenwelt abgegeben, und zwar zunächst von der Haut aus. In dem serösen oder eitrigen Exsudat tuberös-lepröser Geschwüre sind sie meist in großer Menge zu konstatieren. Sie finden sich aber, wenn man mit geeigneten Methoden darnach sucht, auch in den Schuppen (selbst normaler Haut), im Schweiß, in den Lanugo- und Schnurrbarthaaren, unter den Nägeln, im Praeputium (Klingmüller & Weber, Dohi, Römer, Touton, Gravagna, Fisichella, Dacco, Angier, v. Martin, Delbanco), ja selbst in alten geheilten Geschwüren, auf stets leprafrei gewesenen Stellen der Haut (Gravagna) und im Blut, im Serum und Eiter von Lepromen, also auch in den Krusten, die auf solchen liegen (z. B. Werner), in vereiterten Comedonen (Ehlers). Ja, sie können auch in nicht leprösen Effloreszenzen auf der Haut Lepröser vorkommen, wie aus ihrem Nachweis in artefiziellen Blasen zu erschließen ist. Im Gegensatz zur Indischen Kommission hat sie Arning (s. oben) in Impfpusteln bei tuberöser Lepra gefunden. Sie werden in ungeheuren Mengen mit dem Nasenschleim entleert, häufig aber auch mit dem Speichel und dem Sputum (vom Mund, Nasen-Rachenraum, Kehlkopf, seltener von Lungenläsionen aus; cf. z. B. Indische Kommission, Uhlenhuth & Steffenhagen, Auché, Gg. Cohn, Römer). Besonders aus den Erhebungen Glücks ergibt sich, wie häufig Gaumen, Rachen, Lippen, Mundschleimhaut bei tuberöser Lepra bacillenhaltige Prozesse aufweisen.

Auch in der Conjunctival- und Tränenflüssigkeit sind die nachgewiesen worden (z. B. Römer, Babes & Kalindero; nach Auché & Jeanselme nur selten).

Als besonders wichtig ist von Schäffer in Anlehnung an die Flüggeschen Untersuchungen über die „Tröpfchen-Infektion" die Ausscheidung der Leprabacillen beim Sprechen, Niesen und Husten bezeichnet worden.

Er hat bei Patienten mit schweren Schleimhauterkrankungen (bei denen die Sprachbildung durch die Verunstaltung der Lippen, Gaumen, Stimmbänder etc. besonders unbeholfen stattfindet und daher auch viele gröbere Schleimhautpartikelchen entleert werden), konstatiert, daß beim Husten und Niesen, auch beim gewöhnlichen Sprechen ungeheuere Mengen von Bacillen (einmal 185000 in 10 Minuten) bis zu $1^1/_2$ Meter und mehr von der Mundöffnung in die Umgebung gelangen. Daß diese Bacillen alle oder zum größten Teil tot sind, ist eine nicht irgendwie berechtigte Annahme.

Die Ansichten über die Bedeutung dieser massenhaften Ausscheidung der Bacillen, die natürlich nur bei den Patienten mit erkrankten Schleimhäuten in Betracht kommt, sind geteilt; z. B. ist Glück nicht geneigt, sie anzuerkennen.

Merian & Solano haben die Schäfferschen Untersuchungen wiederholt, aber bei nur mäßig befallenen Schleimhäuten der oberen Respirationswege sie nicht allgemein bestätigen können. Sie glauben nicht, daß die Lepra auf diesem Wege übertragen werde.

Gerber konnte in den gesunden Luftwegen Lepröser (sowie auch mit Leprösen zusammen lebender Gesunder) Bacillen nicht nachweisen, wohl aber in großen Massen, sobald die Schleimhäute erkrankt waren, und zwar um so reichlicher, je höher der Erkrankungsherd liegt, am allermeisten bei erkrankter Nase; er fand, wie auch Lie, daß sie durch Husten und Sprechen, besonders aber durch Niesen, reichlich in die Umgebung gelangen.

Im Sperma sind sie nachgewiesen worden von Babes & Kalindero, Klingmüller & Weber, Sugai (Antiformin) u. a. Auch Jeanselme betont, daß Bacillenhaufen durch das Sperma in die Vagina deponiert werden können. Ebenso besteht natürlich die Möglichkeit sexueller Infektion durch lepröse Krankheitsprodukte an den Genitalien (z. B. Glück in 25 Proz. der Fälle der Lepra tuberosa und mixta Läsionen an der Glans; ähnlich Robelin, Dom Santon, Thiroux). Die Bacillen können ferner vorkommen: im Vaginalschleim und Uterussekret (Babes & Kalindero, Sugai, Thiroux [bei tuberösen Formen 27,27 Proz., nervösen 3,84 Proz., einmal auch bei einem Kinde; die Genitalorgane bei beiden Formen anscheinend gesund], Ch. Nicolas [unter 10 leprösen Frauen 4mal positive Resultate]), im Urethralschleim. Im Urin haben sie Arning, Klingmüller & Weber etc. nicht, wohl aber Boeck gefunden. Jeanselme sah einmal eine Urethritis mit massenhaft Bacillen, ebenso Hallopeau & Grandchamp. Mit Recht wird aber von Marchoux und Jeanselme betont, daß einzelne säurefeste Bacillen nichts beweisen (Smegmabacillen!), und daß man für die Diagnose von Leprabacillen speziell in den Genitalsekreten wenigstens Bacillenhäufchen verlangen müsse. In der Milch sind sie verschiedentlich nachgewiesen (Babes, Römer), manchmal (Darier) auch vermißt worden (Bedeutung für die Infektion der Säuglinge, z. B. nach Erfahrungen Lies). Babes & Kalindero fanden einmal ein Leprom an der Wange eines von einer leprösen Frau gesäugten Kindes. Lie sah 3 Kinder einer Frau, die lepröse Knoten an den Brüsten hatte, leprös werden.

In den Faeces ist verschiedentlich nach Leprabacillen gesucht worden. Arning hat sie schon 1884, die Indische Lepra-Kommission 1893 (einmal unter 16 Fällen) gefunden. Neeb machte auf die Bedeutung lepröser Diarrhöen für die Ansteckung aufmerksam. Besonders eingehend hat sich Boeck mit dieser Frage beschäftigt.

Er hat in zwei maculo-anästhetischen und in einem relativ jungen tuberösen Fall die Faeces vergeblich auf Bacillen untersucht, wohl aber hat er sie in großen Mengen bei einer alten, seit über 22 Jahren schwer tuberösen Frau und bei einem ebenfalls seit 9 Jahren schwer kranken Mann konstatiert. Bei der Sektion der Frau wurden im Magendarmtraktus und in den Gallenwegen keinerlei Krankheitserscheinungen gefunden; die Bacillen stammten unzweifelhaft aus den ulzerierten Knoten auf den Lippen, im Mund und im Rachen. Sie waren — wenigstens nach dem Ausfall der Thymen-Viktoriablau-Safraninmethode Unnas — so gut wie alle lebend (?), waren auch noch in den $^1/_2$ (ja selbst $2^1/_2$) Jahr aufgehobenen Faeces in kolossalen Mengen (auch in Bündeln und Gloeaklümpchen) nachzuweisen (nur einige wenige nach Unna gelb gefärbt). Lie hat Bacillen in den Faeces nur spärlich und nur bei tuberösen Fällen mit Ulzerationen in Mund und Rachen, bei diesen aber ziemlich regelmäßig gefunden. Diese Ausscheidung mit dem Stuhl hat eine Bedeutung, einmal, weil die Gefahr der Infektion vom Munde aus doch im allgemeinen mehr berücksichtigt wird, und dann, weil die Faeces gerade auf dem Lande gar nicht desinfiziert, sondern sogar zur Düngung verwendet werden, also viel gefährlicher sein können, als in den Städten (NB. in größeren Städten mit guten Abfuhrverhältnissen in der Neuzeit).

Die Befunde von reichlichen Bacillen in den verschiedensten Ausscheidungen der Leprösen beziehen sich zum allergrößten Teil auf die tuberösen und die gemischten Formen. Bei den mehr oder weniger rein nervösen Erkrankungen sind Bacillen meist nur außerordentlich schwer und in sehr geringen Mengen nachzuweisen. Dem entspricht auch die Anschauung der meisten Autoren, daß die letzteren in bezug auf ihre Kontagiosität eine viel geringere Bedeutung haben, als die ersteren. Wo freilich bacillenhaltige Ulcera in der Nase vorhanden sind, da sind auch diese Fälle eventuell gefährlich (Arning); auch sind im Serum anästhetischer Flecke gelegentlich Bacillen gefunden worden (z. B. Wernher im Gegensatz zur Indischen Kommission und vielen anderen). Immerhin wird man wohl sagen können, daß die anästhetischen Fälle mit bacillenfreiem Nasensekret sehr wenig bedenklich sind (ein von Glück angeführter Fall von Infektion, die von einem solchen Kranken ausgegangen sein soll, erscheint mir nicht beweisend). In dieser Beziehung stimmen die meisten Autoren überein (z. B. Ehlers, Dehio, Impey, Cook etc.); das Verhältnis ist etwa das gleiche wie bei Lupus und bei bacillenreicher offener Tuberkulose. Urndam meint allerdings, daß die von den anästhetischen Kranken ausgehende Gefahr besonders groß ist, weil ihre Lepra oft nicht erkannt wird. Die Lepra

mixta wird man (entgegen COOK mit GLÜCK) höchstens für etwas weniger bedenklich halten müssen, als die tuberöse.

Unter jeder Bedingung wird man daran festhalten müssen, daß es eine „offene Lepra" auch ohne nachweisbare Geschwüre gibt.

Man muß weiterhin die Frage erwägen, ob nicht auch gesunde und nicht disponierte (s. unten) Menschen als „Bacillenträger" fungieren können. Ich habe oben schon erwähnt, daß man bei Personen in der Umgebung von Leprösen Bacillen in der Nase gefunden hat. JEANSELME ist geneigt, diese schon für leprös zu halten. KITASATO berichtet, daß ein nach dem Tode des leprösen Großvaters geborenes Kind gesunder Eltern leprös geworden sei und meint, die letzteren könnten Bacillenträger gewesen sein. Natürlich kann das Kind aber auch sonst infiziert worden sein, z. B. von in der Wohnung vorhanden gewesenen Bacillen. MÜNCH, MANGET & WALT sollen nach SAMGIN ebenfalls solche Fälle beobachtet (aber doch natürlich auch kaum bewiesen) haben.

Denn daß die Bacillen, die in so großen Mengen an der Oberfläche des Körpers der Leprösen und seiner Oeffnungen vorhanden sind, sich nicht bloß in der Luft ihrer Umgebung, sondern auch auf zahlreichen Gegenständen, mit denen die Kranken in mehr oder weniger direkte Berührung kommen, finden, ist selbstverständlich. So konstatierte man sie in den Taschentüchern und deren Waschwasser, in der Wäsche und in den Kleidungsstücken (GRAVAGNA und andere), nicht aber in den sauber gehaltenen Wohnzimmern (GERBER), ferner auf Geldstücken (ANGIER, GRAVAGNA), im Verbandzeug, in Baumwolle (SAMGIN) im Wäschewasser (daher häufige Erkrankung von Wäscherinnen, bis 20 Proz., v. BERGMANN; in Bergen ist nur eine Infektion beim Personal der Leproserien vorgekommen und diese betraf eine Wäscherin, HANSEN; chinesische Wäscher besprengen die Wäsche mit Wasser, das sie in den Mund nehmen [ENGEMANN & FALLER]); in Stiefeln (HELLAT) und Kleidern (RÖMER). HANSEN glaubt an die Uebertragung durch Unterhosen und Strümpfe. TONKIN meint, daß die Lepra oft an den Stellen beginnt, wo die Kleider am innigsten anliegen und daß die von den Leprösen getragenen Kleider die Infektion sehr oft vermitteln. Auch an Uebertragung durch die Berufsarbeit hat man gedacht (Rohseide, Baumwolle; Russische Leprologen, SAMGIN). Anhaltspunkte in dieser Richtung gibt auch eine Berufsstatistik (v. PETERSEN).

Daß auch von den Leichen Infektionen ausgehen können, macht TACHE durch eine Beobachtung wahrscheinlich: ein Mann aus leprafreier Gegend infiziert sich an einer Erosion beim Transport einer Lepraleiche und steckt dann auch seine Schwester an. Daß die Bacillen sich in den Leichen sehr lange färbbar erhalten, hat neben anderen ARNING nachgewiesen (s. ob.).

Es lag natürlich sehr nahe, auch Wasser und Erde auf Leprabacillen zu untersuchen, da immer wieder einmal tellurische Einflüsse auf die Verbreitung der Lepra behauptet worden sind.

So hebt GEILL (s. o.) hervor, daß die barfuß Gehenden sich vom Boden infizieren; der Boden werde vom Menschen mit Bacillen durchseucht, in dem sie sich unter der Gunst tellurischer und atmosphärischer Einflüsse halten. KOBLER sagt geradezu, daß, wo die Lepra lange endemisch geherrscht hat, das ganze Gebiet gleichsam von Bacillen durchsetzt sei, die persistieren und dann plötzlich wieder einmal eine Erkrankung bedingen können; so seien isolierte Fälle in Bosnien, Dalmatien etc., so auch das häufige Erkranken von Landleuten zu erklären. In ähnlichem Sinne spricht sich PETRINI aus. Positive beweisende Befunde aus dem Boden liegen allerdings kaum vor. ARNING hat die Bacillen

im Erdreich hawaiischer Leprösen-Hütten nicht, wohl aber in der Erde in der Umgebung einer seit 5 Monaten beerdigten Lepraleiche gefunden. Kaurin hat sie auch in Gräbern von Leprösen vermißt. Beaven Rake hat große säurefeste Bacillen in der Erde konstatiert. Er hält eine Vermehrung der Leprabacillen im Boden für möglich. Positive Angaben in bezug auf Sand, Pflaster und Kiesel der Wege, wo Lepröse verkehren, macht Römer. Die Indische Kommission hat unter 100 Präparaten von der Erde lepröser Quartiere 7mal sehr spärliche Bacillen konstatiert. Kanthak & Barcley haben sie in Erde und Wasser vergeblich gesucht, die Indische Kommission auch in dem Wasser eines heiligen Teiches, in dem die Leprösen badeten. Daß sie sich in faulendem Wasser lange färbbar halten können, wurde schon erwähnt (Arning und Stallard), ja sie können sich im Wasser nach Arning sogar vermehren.

Bei dem häufigen Vorkommen säurefester Bacillen in der Außenwelt und bei der Unmöglichkeit, ihre spezifische Natur durch Kultur oder Tierversuche zu erweisen, haben natürlich vereinzelte positive Befunde eine sehr geringe Bedeutung.

Auch im Staub und in der Luft von Leprösen-Zimmern sind die Bacillen mehrfach vermißt worden (z. B. Kaurin). Eine gelegentliche Infektion bei der Reinigung eines geräumten Lepraheimes (angeblich mit Ausschluß der Möglichkeit unmittelbaren Kontaktes) wird von Courmont aus Kolumbien berichtet.

Außer an leblose Gegenstände, welche die Uebertragung vermitteln können, hat man natürlich auch an lebende Zwischenträger gedacht. Abgesehen vom Menschen selbst (s. oben) hat man am allermeisten, besonders in letzter Zeit, die Möglichkeit erörtert, daß Arthropoden (Moskitos, Pediculi, Wanzen, Milben etc.) als Infektionsträger in Betracht kommen können. Diese Anschauung ist zunächst von einer ganzen Anzahl von Autoren rein hypothetisch ausgesprochen worden; dann hat man auch versucht, tatsächliches Beobachtungsmaterial beizubringen.

Ich erwähne hier: Arning (die Moskitos und die Lepra sollen zu gleicher Zeit auf die Sandwich-Inseln gekommen sein; er hat aber vergeblich in den Moskitos aus den Bettnetzen schwer Lepröser nach Bacillen gesucht), Scott (Moskitos), Joly (die Fliegen, die sich in Madagaskar in großen Mengen auf den leprösen Geschwüren, besonders der Füße und auf den Schleimhäuten finden und die Bacillen auf trocknende Fische oder Fleisch ablagern können, ferner auch Pediculi pubis, die in Madagaskar sehr häufig sind; Infektion beim sexuellen Verkehr!), Choksy (Moskitos und Pulices), Thiroux (Pulex penetrans), Cazamian, Ashmead (am meisten erkranken Tagelöhner und Landarbeiter, die den Stichen der Moskitos am meisten ausgesetzt sind), Sabrazès, Miser etc. Hutchinson betont andererseits, daß die Lepra an Seeküsten ohne Moskitos vorkomme. Für die Bedeutung der letzteren traten besonders ein: Leloir, Tucker, Clift, Duque, Sommer, Hallopeau, Chantemesse, Blanchard (die Lepraländer seien zugleich Moskitoländer), Nicolas (es gäbe Lepra auch ohne Moskitos, aber wo diese reichlicher vorkommen, entwickle sich auch die Lepra schneller; so entspräche auf den verschiedenen Loyalty-Inseln die Verbreitung der Lepra der der Moskitos). Besonders ausführlich haben sich Noc, Marchoux & Bourret, Ehlers, Goodhue, Donald H. Currie mit den Moskitos, Fliegen etc. beschäftigt. Ich hebe aus ihren Mitteilungen folgendes hervor: Noc betont das Vorkommen der initialen Formen an den unbedeckten Körperteilen und das Auftreten der Lepra in den gemäßigten Zonen nur da, wo es Moskitos gibt. Er hat in der Hälfte von 150 Culices, die schwer Lepröse gestochen hatten, Bacillen nachgewiesen und glaubt, daß sich in ihnen Zwischenstadien entwickeln.

Ehlers, Bourret, With & Verdier haben auf den dänischen Antillen in Moskitos (Stegomya fasciata) nur einmal Bacillen gefunden. Wesentlich negativ waren auch ihre Resultate bei Pulices, Pediculi capitis und Argas persicus. Wenn Bacillen vorkommen, so scheinen sie sich nur kurze Zeit zu halten. Daß sie nur selten im Blut zirkulieren und daher die Möglichkeit der Infektion der saugenden Tiere nicht groß ist, wird wohl kaum eine große Bedeutung haben. Denn erstens sind die Bacillen nach neueren Untersuchungen gar nicht nur so ausnahmsweise im Blut vorhanden, und dann könnten sich ja die Tiere auch nur äußerlich beim Stich in die Haut mit Bacillen beladen, die sie dann weiter transportieren.

Während die Untersuchungen JEANSELMES, der Indischen Kommission, KANTHACKS & BARCLAYS, SANDES' an Moskitos und Fliegen im wesentlichen negativ verliefen, hat DONALD H. CURRIE gefunden, daß verschiedene Fliegen wie Musca domestica, Sarcophaga barbata etc. säurefeste Bacillen (er experimentierte mit MÖLLERschen Grasbacillen auf künstlichen Ulcera von Meerschweinchen und mit leprösen Geschwüren) einige Tage im Intestinaltrakt beherbergen und in den Faeces entleeren können. Er sieht die Möglichkeit der Infektion für gegeben an, meint aber, daß die Lepra gewöhnlich doch nur bei intimstem Kontakt übertragen werde und daß das gegen die Bedeutung der Infektion durch Fliegen spräche. RÖMER fand Bacillen oft in Solfuga arachnoides, ferner auch in Fliegen, nicht in Culices, Pediculi oder Moskitos, SUGAI in Mücken und Fliegen bis zu 3 Tagen. CORREDOR berichtet, daß ein Indier seine Lepra auf Stiche von Fliegen zurückführte, die auf leprösen Geschwüren gesessen hätten, LINNÄUS & ROBERTSON hätten (nach NUTTALL) Chlorops (Musca) leprae angeschuldigt. Der Nachweis WHERRYS, daß Fliegen die säurefesten Bacillen der lepraähnlichen Erkrankung der Ratten in sich aufnehmen und in 24 Stunden wieder abgeben, hat natürlich keine unmittelbare Bedeutung für die Lepra. Er hat aber auch einmal in einer Musca domestica, die auf dem Gesicht eines Leprösen gefangen wurde, säurefeste Bacillen gefunden, doch sollen sie schnell ausgeschieden werden (in 3—4 Tagen).

MARCHOUX & BOURRET denken an die Möglichkeit, daß die Ueberträger der Lepra zur Gruppe der Simuliden gehören könnten. Sie haben in dem Weiler St. Dalmas in den Seealpen einen kleinen Lepraherd, aber keine Moskitos gefunden, wohl aber Simuliden. Diese gehören nicht zu den in den Häusern lebenden Insekten und stechen deswegen nur selten denselben Menschen mehrmals. Sie kommen in St. Dalmas nur während einer kurzen Periode vor. Sie finden sich in allen Lepraländern, den kalten und den warmen. Die Autoren glauben auch, daß, da an der Stichstelle ein kleines Hämatom zu sehen ist, dieses von einer „Regurgitation" des Tieres herrühren muß (?). Es wäre ferner möglich, daß die jetzt wenig verbreiteten Pediculiden eine Rolle spielen. Allgemein betonen MARCHOUX & BOURRET, daß, wenn Insekten die Ueberträger der Lepra sind, es nicht solche sein können, welche überall verbreitet sind, noch solche, die von einem Ort weit in die Umgebung gelangen; im ersteren Fall müßte die Lepra überall vorkommen, im anderen könnte die Absonderung in den Leproserien nicht den bekannten Schutz gewähren.

Weitere Arbeiten auf diesem Gebiete beschäftigen sich mit den Flöhen und besonders mit den Wanzen. Schon ASHMEAD hatte behauptet, daß eine Dame durch Wanzen infiziert worden sei. GOODHUE, besonders aber SANDES & LONG haben im Intestinaltrakt von Wanzen, die Lepröse gebissen hatten, zum Teil zahlreiche Bacillen gefunden, die sich bis zu 16 Tagen halten können, nicht aber in Kontrolltieren, (SANDES meint sogar, daß die Bacillen ins Gewebe der Tiere eindringen, sich dort vermehren — junge kurze Exemplare — und daß die Wanzen selbst an akuter Lepra sterben können!). LONG betont, daß alle Leprösen angaben, sie seien von Wanzen gestochen worden, und berichtet auch einen speziellen Fall. Flöhe sollen viel seltener Bacillen enthalten. Da nur einzelne Menschen von diesen Tieren gestochen werden, so sei dadurch das Ausbleiben der Erkrankung unter sonst gleichen Verhältnissen erklärt. HUTCHINSON selbst glaubt, daß die wenigen Lücken seiner „Fischtheorie" (s. u.) durch die, wenngleich noch nicht bewiesene „Wanzentheorie" ausgefüllt werden könnten. Dagegen leugnen u. a. MARCHOUX & BOURRET die Bedeutung der Läuse und Wanzen, da in Paris noch nie eine Ansteckung erfolgt sei. EHLERS, BOURRET und WITH fanden die Culices frei.

Die Möglichkeit, daß die Scabies zur Uebertragung der Lepra führt, wird von verschiedenen Leprologen betont. So weist MUGLISTON auf die Häufigkeit der Scabies bei Leprösen hin. v. BASSEWITZ berichtet über eine (allerdings nicht bewiesene) Ansteckung eines Krankenwärters mit Scabies und Lepra (ähnlich CARTER). Auch die norwegische Krätze, die bekanntlich bei Lepra anaesthetica vorkommt, wird bei den Uebertragungsmöglichkeiten schon früh erwähnt (BOECK). DONALD CURRIE & LEFEBVRE leugnen die Bedeutung der Scabies. FEINDEL glaubt an sie, etc.

BORREL hat die Annahme ausgesprochen, daß der Demodex folliculorum für die Uebertragung der Lepra eine Bedeutung habe. BABES hatte — ohne zureichenden Grund — behauptet, daß die Leprome meist von den Haarbälgen ausgingen. BORREL hat in den dilatierten Follikelausführungsgängen in Lepromen Acari und manchmal dicht bei diesen Leprabacillen gefunden, die bei intimem Kontakt durch die Acari auf andere Personen über-

tragen werden können. Auch die Häufigkeit des Primäraffekts im Gesicht (der Lieblingslokalisation des Demodex folliculorum) führt Borrel für seine Hypothese an. Lefebvre aber fand nur bei $^1/_4$ der Leprakranken Acari im Gesicht und niemals an Händen und Füßen. Auch Bertarelli und Paranhos vermißten oft Comedonen bei Leprösen; nur in 2 von 10 Fällen fanden sie Bacillen in den Comedonen. Die Untersuchungen von Bourret, Ehlers und With haben ergeben, daß Bacillen in dem Hohlraum der Follikel vorhanden sein und daß sie mit den eventuell dort vorhandenen Acari in Berührung treten, also auch mit diesen entleert werden können. Diese Autoren sprechen sich demnach für die Möglichkeit der Borrelschen Annahme aus. Ich erwähne ferner noch, daß Delbanco in Blutegeln, die auf Lepromen gesaugt haben, Bacillen nicht fand; er sieht die Wahrscheinlichkeit, daß durch saugende und stechende Tiere die Lepra übertragen werde für ebenso gering an, wie bei der Lues.

Resumierend kann man wohl auch hier nur ein „Non liquet“ aussprechen.

Die Notwendigkeit, Zwischenwirte anzunehmen, liegt nicht vor (Touton). Auch Lie glaubt im Gegensatz zu Sand, der ein Eintrocknungsstadium außerhalb des Körpers annimmt, daß die statistischen Verhältnisse die direkte Ansteckung am wahrscheinlichsten machen. (Größere Häufigkeit lepröser Kinder bei leprösen Müttern, als bei leprösen Vätern; Seltenheit der Ansteckung beim Personal der Leproserien, wie das bei nicht direkter Contagion schwer zu verstehen wäre.) Auch die Schwierigkeit der Kultivierung der Leprabacillen spricht eher gegen jede indirekte Uebertragung. Die Möglichkeit, daß Tiere vermittelnd wirken können, ist gewiß gegeben. Die Launenhaftigkeit der Leprainfektion wird durch diese Hypothese aber auch nur bis zu einem gewissen Grade erklärt. Die Frage ist experimentell wegen der Unmöglichkeit, durch Kultur und Tierexperiment die Virulenz der in den Säugern enthaltenen Bacillen zu erweisen, vorerst nicht zu entscheiden. Alle andern Argumente beruhen aber nur auf Wahrscheinlichkeitsschlüssen.

Ich möchte hier gleich die Frage anschließen, wie weit die Ernährung die Ausbreitung der Lepra begünstigt, resp. bedingt. Im Prinzip ist hier natürlich zweierlei auseinanderzuhalten, einmal wie weit durch bestimmte Ernährungsverhältnisse die Disposition zur Lepra geweckt oder erhöht wird, und dann, ob Nahrungsmittel die Ansteckung vermitteln können, entweder dadurch, daß sie mit Bacillen äußerlich infiziert werden, so daß sie einfach wie Gebrauchsgegenstände anderer Art als Bacillenträger angesehen werden können, oder dadurch, daß die zur Nahrung dienenden Tiere Bacillen enthalten.

Was zunächst die Ernährung als einfach disponierendes Agens angeht, so ist man da über ganz allgemeine Bemerkungen nicht hinausgekommen. Natürlich können im Prinzip ungünstige Ernährungsverhältnisse die Disposition auch zur Leprainfektion steigern oder den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen. Solche Bemerkungen finden wir vielfach (z. B. Glück, Ehlers [zu wenig Kohlehydrate auf Island], Neish & Tonkin [zu wenig N; in Jamaika starke Reduktion der Leprösenzahl durch Verbesserung der Ernährung; aber nur durch diese?] etc.). Es ist klar, daß es außerordentlich schwer, wenn nicht unmöglich ist, dafür Beweise zu finden, da doch die schlechte Ernährung meist mit sonstigen ungünstigen hygienischen Bedingungen (Unsauberkeit, engstes Zusammenleben) kombiniert ist. Eine bestimmte, besonders einseitige Ernährung hat bisher nicht als prädisponierend nachgewiesen werden können.

Ich erwähne in dieser Beziehung noch, daß speziell Schweinefleisch, besonders gesalzenes (Larrey), das Fleisch mit Araukariakernen gefütterter Schweine (Brasilien, nach Sticker), starke Salznahrung (Azouley), ranziges Oel und andere verdorbene Speisen, fuselhaltiger Alkohol (neben Fischen, Zambaco u. a.), Fleisch von Eseln, Hasen, manche Gemüse (Glück) angeschuldigt worden sind. Auch die Behauptung, daß der Salzverbrauch mit der Lepra in Beziehung steht, ist nicht berechtigt (Indische Kommission). Indiskutabel ist die Ansicht von Atcherley, der die Nervendegeneration durch einseitige ungenügende Ernährung erklärt und die Leprabacillen sich sekundär ansiedeln läßt.

Daß eine Infektion durch den Magendarmtractus im Prinzip möglich wäre, daß sie aber nach allem, was wir von der Entstehung der Lepra wissen, nicht gerade sehr wahrscheinlich ist, wurde bereits betont.

Leprabacillen wurden in der Nahrung, außer in der Milch, noch nicht nachgewiesen (Macleod), auch nicht in Speiseresten unter sehr ungünstigen Verhältnissen (Arning in hawaiischen Hütten). Sandes meint, daß die Bacillen, da sie in den Produkten der Trypsinverdauung wachsen (?), aus dem Duodenum in die Zirkulation kommen könnten; aber auch er hält diesen Infektionsmodus (wenn er überhaupt vorkommt), für selten, da wir keine positiven Autopsiebefunde bei frischen Fällen haben, die für Erkrankung von Magen, Darm und Mesenterialdrüsen sprechen. Auch Neisser, Rake, Geill und viele andere sprechen sich gegen die Wahrscheinlichkeit der intestinalen Infektion aus, und Dixon berichtet von „unglaublicher Verunreinigung der Nahrungsmittel mit Produkten Lepröser“, ohne daß Uebertragung erfolgt sei. Dagegen denkt Boeck an die Infektion von Trinkwasser und Nahrungsmitteln durch die mit den Faeces ausgeschiedenen Bacillen (s. ob.), Ravogli macht geltend, daß die besonders ernährten Soldaten in Lepraländern nicht infiziert werden, und de Azua meint, daß infizierte Lebensmittel in solchen Fällen angeschuldigt werden könnten, in welchen ein unmittelbarer Kontakt mit Leprösen nicht vorgekommen sei. Auch die Möglichkeit der Infektion durch Ratten, welche an der chinesischen Küste viel gegessen werden, ist erwogen worden (Rost). In jüngster Zeit hat Boeck die Möglichkeit der Infektion von den Tonsillen aus erwähnt.

Besonders viel besprochen worden ist die Frage, ob nicht Fische in einer besonderen kausalen Beziehung zur Lepra stehen.

Diese Annahme stammt augenscheinlich aus ganz alter Zeit und aus den verschiedensten Gegenden (Indien, Japan, China, Südafrika, Brasilien, Madeira, Griechenland, Nordrußland; cf. Sticker). Auch die Anschauung, daß die meisten Leprösen an den Küsten leben, ist in diesem Sinne verwertet worden (Joh. de Gadesden). Wäre das richtig, so könnte man es natürlich auch durch die Verkehrsverhältnisse erklären.

In neuerer Zeit hat die „Fischtheorie“ einen besonders energischen Vertreter in der Person Hutchinsons gefunden, welcher immer und immer wieder mit einem enormen Aufwand von Mühe und mit Material aus den verschiedensten Gegenden den Beweis zu erbringen versuchte, daß speziell schlecht zubereitete, in Zersetzung begriffene Fische, in denen sich die Leprabacillen stark vermehren oder sogar Tuberkelbacillen sich zu veränderter Pathogenität entwickeln (!) könnten, für die Entstehung und Ausbreitung der Lepra die größte Bedeutung haben.

Es würde viel zu weit führen, wenn ich hier das Material Hutchinsons und seiner nicht sehr zahlreichen Anhänger (Russel, Zambaco etc.) auch nur einigermaßen besprechen würde. Es ist das um so weniger notwendig, als eine sehr große Anzahl von Tatsachen gegen die Annahme Hutchinsons vorgebracht worden ist, von denen ich nur einige wenige beispielsweise erwähnen will: so daß auch in Binnenländern ohne alle Fischnahrung und in bestimmten, nie Fische essenden Teilen der Bevölkerung die Lepra vorkommt; so die Beobachtung Hansens, daß die Lepra infolge von Isolierungsmaßnahmen

auch da abgenommen hat, wo die Fische ebenso schlecht zubereitet und ebenso viel gegessen werden wie früher, und daß es in Ostfinmarken mit schlecht zubereiteter Fischnahrung keine Lepra gibt, während sie in Westfinmarken mit guter Fischbereitung häufig ist; die Angabe Turners, daß im Basutoland, die Parks, daß in Bikaneer (Indien) keine Fische gegessen werden, die Simpsons, daß er unter Leprösen sehr viele Vegetarianer gefunden habe (ähnlich Hunter, Hillis), die Frindels, daß er an der Küste, trotz Fischnahrung, wenig Lepröse gesehen, die Sandes, daß er am Bosporus und am Goldenen Horn nichts von Infektion durch die allerschlechtesten Heringe konstatiert habe (cf. ferner Neve). Wenngleich auch jetzt noch einzelne Autoren, wie Zambaco etc., für die Fischhypothese eintreten, so bedarf diese um so weniger der Widerlegung, als Hutchinson in neuester Zeit*) von seinem frühern ausschließlichen Standpunkt zurückgekommen scheint und die Infektion durch Wanzen, vor allem aber durch „commensal communication“ (gemeinschaftliches Essen) anerkennt.

Hutchinson selbst hat nie Bacillen in Fischen nachgewiesen. Es ist aber klar, daß, selbst wenn man säurefeste Stäbchen in Fischen findet, das — bei der großen Verbreitung solcher — keine wesentliche Bedeutung für die Aetiologie der Lepra hat, da man doch ihre spezifische Natur nicht beweisen kann (Kirchner). Das trifft sowohl für die Angabe der Indischen Kommission zu (säurefeste Bacillen in den Lieblingsfischen der Bewohner und in Crustaceen) als auch für die Mitteilung Stickers.

Dieser hat nach langen vergeblichen Untersuchungen in Bergen bei Gadus- und Labrusarten eine merkwürdige Augenkrankheit (Iridocyclitis etc.) und Geschwüre an Flossen, Kopf und Rumpf und in verschiedenen Organen schwer färbbare säurefeste Bacillen in oft großen Mengen nachgewiesen. — Die Schwierigkeit der künstlichen Züchtung spricht gegen die Fischtheorie (MacLeod).

In jüngster Zeit hat Engelbreth die Geschichte und Ausbreitung der Lepra mit der der Ziegen verglichen und ist zu dem Resultat gekommen, daß die letzteren die Lepra (resp. eine ihnen eigentümliche Tuberkuloseart) auf den Menschen übertragen (!).

Von weiteren Momenten, welche für die Lepra-Ausbreitung speziell von den Anti-Kontagionisten als wichtig angeführt worden sind, erwähne ich in erster Linie die klimatischen und tellurischen Verhältnisse. Ich brauche mich bei den darüber gepflogenen Diskussionen um so weniger aufzuhalten, als man ganz allgemein sagen kann, daß die Lepra in jedem Klima und bei den verschiedensten Bodenformationen vorkommt im Gegensatz zu den früher so genannten miasmatischen Krankheiten (Hansen & Looft). Weder ist von der besonderen Bedeutung der Feuchtigkeit noch, wie erwähnt, im Boden von Bacillen je etwas mit irgendwelcher Bestimmtheit nachgewiesen worden. Die Differenzen in der Häufigkeit der Lepra in den verschiedenen Schichten der Bevölkerung im gleichen Lande, das Freibleiben von Aerzten und Wartepersonal in Leproserien (Ausnahmen s. oben), die oft schnelle Ausbreitung in den verschiedensten frisch befallenen Ländern entsprechend den Verkehrswegen, die Erfolge der Isolation, das Verschwinden in Gegenden, in denen sie lange verbreitet war, sowie ihr Wiederauftreten und eine Unzahl von anderen Momenten sprechen gegen die Bedeutung des Klimas und des Bodens, trotzdem noch die Indische Kommission sie anerkennen wollte. Die neueren Autoren stehen, soweit ich sehe, zum allergrößten Teil auf diesem ablehnenden Standpunkt.

Sehr wohl aber ist möglich, daß die Art der leprösen Erkrankung vom Klima abhängig ist. In dieser Beziehung haben wir eine größere Anzahl von Erfahrungen, aus denen hervorzugehen scheint, daß in nordischen Ländern die tuberösen, in südlichen die maculo-anästhetischen und gemischten Formen der Lepra häufiger sind.

---

*) cf. z. B. Brit. med. journ., 1912.

Dafür gibt es Angaben in der Literatur, von denen ich nur ganz beispielsweise erwähne: Nach EHLERS & CAHNHEIM ist in Skandinavien das Verhältnis der tuberösen zu den maculo-anästhetischen Formen wie 2:1, in Kreta wie 51:46. Nach v. PETERSEN überwiegen im europäischen Rußland die tuberösen Formen, im heißen Zentralasien die anästhetischen; nach NEEB gibt es auf den Oeliaser-Inseln meist nervöse, besonders mutilierende Formen etc. etc. Nach ASHMEAD ist in feuchtem Klima mit 21—24° Mitteltemperatur die tuberöse, in trocknen heißen Ländern die nervöse und gemischte Form vorherrschend etc. Im Gegensatz zu solchen und ähnlichen Statistiken steht die Tatsache, daß auch in manchen südlichen Ländern die tuberösen Formen überwiegen, so z. B. in Neu-Kaledonien, auf den Sandwichinseln. Man hat auch gemeint, daß die in eine Bevölkerung frisch importierte Lepra mehr tuberöse Formen produziert (z. B. BLASCHKO). Wenn man (s. u.) die letzteren als die akuteren und relativ bösartigeren auffaßt, so würden solche Erfahrungen mit denjenigen bei andern Infektionskrankheiten, die in ein neues Land importiert werden, übereinstimmen (z. B. Masern). Es ist natürlich auch möglich, daß beide Momente (Klima und Frische der Importation) eine Rolle spielen.

Wirklich sicher nachgewiesene Differenzen in der Disposition für die Lepra existieren ebenfalls nicht. Speziell spricht die Ausbreitung der Lepra absolut nicht dafür, daß die verschiedenen Rassen mit verschiedener Leichtigkeit infiziert werden, und wenn in manchen Ländern mit gemischter Bevölkerung die eine oder die andere Rasse bevorzugt oder mehr oder weniger verschont erscheint, so wird das wohl immer mehr auf die verschiedenen Lebensbedingungen, unter denen die Angehörigen der verschiedenen Rassen leben, als auf verschiedene Empfänglichkeit zurückzuführen sein. Ich habe oben schon einzelne hierher gehörige Beobachtungen angeführt und füge hier noch hinzu, daß z. B. das Fernbleiben der Indianer trotz schlechter Hygiene auf ihrer Absonderung von den Einwanderern beruht (TACHE). In Neu-Kaledonien erkranken die freilebenden Europäer, nicht aber die Strafgefangenen (JEANSELME), in Dalmatien die jüdischen Spaniolen nicht (GLÜCK). In Konstantinopel herrscht die Lepra unter den Juden, weil diese ihre Kranken zu Hause behalten (v. DÜRING). Trotzdem sind manche Autoren für eine besondere Rassendisposition eingetreten (z. B. HIRSCHBERG, GEILL, DALAND: Kaukasier hochgradig immun, Hawaier besonders empfänglich). ASHMEAD glaubt, daß degenerierte Rassen (Neger), SOLANO, daß gemischte mehr disponiert sind (daher stärkere Ausbreitung an den Küsten).

Eine ganz andere Frage ist die, ob die Verschiedenheit der Rasse zu einem verschiedenen Verlauf der Lepra disponiert. Das wäre natürlich am ehesten in solchen Ländern zu konstatieren, in denen verschiedene Rassen dicht nebeneinander leben; denn in Ländern mit differenten Nationalitäten und mit differenten Klima-, Boden-, Ernährungsverhältnissen etc. könnten eben auch diese eine Rolle spielen. v. DÜRING hat betont, daß in Konstantinopel die Türken mehr an nervösen, langsam verlaufenden, die Juden mehr an knotigen, schneller verlaufenden Formen leiden.

Mehr als von der Rassedisposition hat man auch in neuerer Zeit von einer individuellen Disposition gesprochen. Bei allen Infektionskrankheiten, deren Kontagiosität nicht erwiesen oder gering oder unter verschiedenen Umständen sehr verschieden ist, hat man Neigung, der persönlichen Disposition eine mehr oder weniger große Bedeutung beizumessen.

Wenn wir die epidemiologischen Verhältnisse auf diese Disposition hin untersuchen, so gibt es ja unzweifelhaft Momente, welche für eine solche zu sprechen scheinen. Speziell die oben bereits er-

wähnte Tatsache, daß unter die Infektion scheinbar besonders begünstigenden Verhältnissen, wie bei Ehegatten, die Erkrankung meist ausbleibt, läßt sich in diesem Sinne ebenso verwerten, wie daß unter mehreren Kindern einer Familie eines oder einige erkranken, andere gesund bleiben. Auch auf eine familiäre Immunität könnte man schließen, wenn man erfährt, daß in Kusatu (Japan) unter 46 Familien 2 durch mehrere Generationen ganz frei waren (Jeanselme).

Wenn unter Fremden, die in ein Lepraland kommen, und dort anscheinend unter gleichen Verhältnissen leben, nur ein einzelner leprös wird, kann man an eine spezielle Empfänglichkeit für Leprabacillen denken; denn es liegt natürlich außerordentlich nahe, anzunehmen, daß unter allen diesen Verhältnissen sich viel mehr der Infektion aussetzen als wirklich erkranken. So sehr diese Erwägungen auch für die Bedeutung einer Disposition zu sprechen scheinen, so muß man auf der andern Seite doch bedenken, daß auch die Absonderlichkeiten in den Infektionsbedingungen eine große Rolle spielen und Freibleiben sowie Erkranken von einzelnen Individuen erklären können. Da wir aber auch von den Infektionsbedingungen noch kaum etwas wissen, so haben wir ein X und ein Y, und es muß naturgemäß außerordentlich schwer sein, abzuwägen, wie groß die eine und wie groß die andere dieser unbekannten Größen sein mag.

Gegen die Bedeutung der individuellen Disposition spricht die Tatsache, daß unter ungünstigen Verhältnissen, d. h. wenn die Uebertragungsmöglichkeit eine große ist (Schmutz, enges Beieinanderwohnen etc.), wirklich sehr zahlreiche Erkrankungen vorkommen können, (cf. z. B. die Erfahrungen auf den Sandwichinseln etc.), daß sich von einem leprösen Individuum eine ganze Anzahl anstecken kann, wenn die Bedingungen dazu gegeben sind (Dehio), daß die Krankheit sich mehr und mehr als eine des Hausstands, nicht aber speziell der Familie, enthüllt (Dehio, Kitasato etc.). Ob Tatsachen vorhanden sind, welche für die Vererbung einer Disposition verwertbar sind, werde ich noch erörtern müssen. Auf die früheren Diskussionen über die Bedeutung der verschiedenen Dyskrasien für die Disposition einzugehen, erübrigt sich wohl, da irgendetwas Positives auch in dieser Beziehung nicht vorliegt. Jedenfalls erkranken vielfach auch Menschen im besten Ernährungszustand und ohne Spuren von organischer Minderwertigkeit. Wie weit andere Krankheiten eine spezielle prädisponierende Bedeutung haben, wissen wir ebenfalls nicht; Daland hat das von der Syphilis, Leloir von der Malaria behauptet. Aber auch nach Jeanselme wirken Scabies, Scrofulotuberkulose, Syphilis, Malaria höchstens durch Schwächung des Organismus im allgemeinen oder durch Schaffung von Invasionspforten. Das einzige, was man bestimmt sagen kann, ist, daß ungünstige hygienische Verhältnisse für die Verbreitung der Lepra die wichtigste Rolle spielen; wie weit diese aber die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzen, wie weit sie nur die Gelegenheit zur Infektion in enormem Maße steigern, davon wissen wir noch nichts. Die Frage nach der Bedeutung der Disposition wird zum mindesten so lange ungelöst sein, wie wir die Wege der Infektion noch so wenig kennen. Es ist daher vorerst auch müßig, darüber zu diskutieren, ob die Disposition zur Lepra mehr eine morphologische oder eine biochemische ist (Glück). Ebenso müssen wir uns außerordentlich skeptisch ausdrücken in bezug auf die Frage, ob es wirklich gegen die Lepra-

infektion immune Individuen gibt. Weder die negativ verlaufenen Menschen-Inokulations-Experimente noch das Freibleiben selbst unter den scheinbar ungünstigsten Verhältnissen beweisen etwas für eigentliche Immunität, so lange wir die Infektionswege und -bedingungen nicht kennen (Kirchner contra Manson, Blaschko u. a., welche annehmen, daß die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Menschen immun sei). Blaschko speziell hat gemeint, daß im Mittelalter durch die Isolierung auch die Zahl der Disponierten vermindert worden ist. Wenn die Isolierung aufhört, vermehrt sich auch diese Zahl wieder und wenn dann die Lepra nicht wirklich ausgerottet war oder wieder eingeschleppt wird, so werde dadurch von neuem ihre Verbreitung möglich. Doch spricht dagegen eben die schnelle Abnahme durch die Isolierung, die zahlreichen Ansteckungen in einzelnen Fällen etc.

Das Alter scheint keine wesentliche Bedeutung für die Infektion zu haben; vielleicht erkranken Kinder besonders häufig, ohne daß man aber deswegen eine besondere Disposition im eigentlichen biochemischen Sinne annehmen müßte (zarte Haut, Unachtsamkeit und Unsauberkeit, intimes Zusammenleben mit Kranken). Am häufigsten scheint der Ausbruch der Lepra zwischen dem 15. und 25. Lebensjahre stattzufinden (Lie) oder zwischen dem 26. und 30. (nach der Indischen Kommission) oder zwischen dem 20. und 40. (Sand). Wenn das männliche Geschlecht in den meisten Lepraländern (z. B. aber nicht in Kurland nach Prissmann und im Sudan nach Tonkin) häufiger befallen wird als das weibliche (nach Sand z. B. 787 : 434), so kann das natürlich auch daran liegen, daß die Männer durch ihre Lebensführung sich der Infektion mehr aussetzen (z. B. Sand). Außerdem entziehen sich in manchen Ländern (z. B. Vorderindien) Frauen vielfach der Untersuchung und kranke Kinder werden nicht angegeben (cf. z. B. Jeanselme). —

Bei der Besprechung des Themas, das man gewöhnlich „Vererbung der Lepra“ überschreibt, ist zunächst zu betonen, daß es eine „Vererbung“ einer Infektionskrankheit im eigentlichen, d. h. im modernen biologischen Sinne, nicht gibt (cf. Besnier, v. Düring, Hansen). Der Infektionskeim als solcher kann von der Mutter auf das Kind in utero übertragen werden; das ist für manche Infektionen bewiesen; er könnte eventuell auch im Spermatozoon oder Ovulum vorhanden sein. In beiden Fällen aber würde es sich nicht um „Vererbung“, sondern um eine besondere (placentare, resp. germinative) Art der Infektion handeln. Von dieser Frage ist abzusondern die, ob es die Vererbung einer allgemeinen oder spezifischen Disposition zur Erkrankung gibt, ob die nicht leprösen Nachkommen lepröser Eltern bestimmte Stigmata an sich tragen können, ohne leprös zu sein („Paralepröse“), ob eventuell eine durch Erkrankung der Eltern bedingte angeborene Immunität existiert.

Die germinative oder placentare Infektion, oder wie man damals sagte, die Vererbung der Lepra, wofür man auch den Ausdruck „Heredo-Contagion“, „gennäogenetische“ Infektion (Baumgarten) gebraucht, hat lange Zeit eine große Rolle in der Leprologie gespielt (vor allem Danielssen & Boeck), und auch jetzt wird ihr von einzelnen Seiten eine vorwiegende, ja fast ausschließliche Bedeutung zugeschrieben (in erster Linie von Baumgarten, Zambaco Pascha, ferner von Filaretopoulo, Buret etc.). Im allgemeinen geht aber unzweifelhaft die Tendenz der bei weitem überwiegenden Mehrzahl

der neueren Autoren (z. B. Arning, v. Bergmann, Ehlers, Geill, Hansen, Hollmann, Indische Kommission, Jeanselme, Kaurin, Kirchner, Mac Leod, Neisser, Nicolas, Tonkin, Turner, Judson Daland, Hutchinson) dahin, die Uebertragung der Lepra von der Aszendenz zur Deszendenz, wenn sie überhaupt vorkommt, als nicht oder sehr wenig bedeutungsvoll für die Ausbreitung der Lepra anzusehen. Andere, wie z. B. Gaucher, stehen auf dem Standpunkt, daß sowohl die Erblichkeit (z. B. bei den spanischen Juden in der Bretagne etc.), als auch die Kontagiosität eine große Rolle spielen.

Die Gründe für die Anschauung der Majorität sind im wesentlichen die folgenden:

1. Die Lepra kann sich zu schnell in einer Bevölkerung ausbreiten, resp. zu schnell durch Isolierungsmaßregeln aus ihr verschwinden oder stark vermindert werden, als es bei wesentlicher Bedeutung der elterlichen Uebertragung möglich wäre.

2. In Lepraländern werden Fremde häufig infiziert, Lepröse, die in leprafreie Länder kommen, übertragen unter günstigen Verhältnissen die Lepra nicht auf ihre Kinder (die Nachkommen der nach Nordamerika ausgewanderten Norweger sind ganz oder fast ganz frei geblieben [Hansen], mit einer Ausnahme [Olsen, S. Armsley]).

3. Die Lepra entpuppt sich, wenn man ihren Gang im einzelnen verfolgt, viel mehr als eine „Krankheit der Hausgenossenschaft“, denn als eine familiäre; Fremde werden im allgemeinen fast ebenso leicht angesteckt, wenn sie in einer Familie leben, wie die Familienmitglieder. Die Kinder können früher erkranken als die Eltern. Die Großeltern können die Enkel infizieren, wenn das Zusammenleben mit diesen intimer ist, als mit den Eltern. Alle diese Punkte werden besonders durch die Untersuchungen Dehios und seiner Schüler, dann durch die Erhebungen Kitasatos, v. Dührings etc. erwiesen.

4. Die Kinder Lepröser werden keineswegs in sehr großem Umfange leprös (Lewis & Cunningham, Hollmann, Jackson [besonders beweisend!]). Die Angaben über direkte „Vererbung“ schwanken (Hillis 8 Proz., Carter 6 Proz. Commission des National Leprosy Fund 4—6 Proz., Kitasato 7,05 Proz., während nach dem letzteren die Infektiosität unter den Hausgenossen 2,7 Proz., unter Ehepaaren 3,8 Proz., unter Geschwistern 4,2 Proz. betrug). Sand fand bei leprösen Vätern 4,9 Proz., bei leprösen Müttern 10,5 Proz. und bei leprösen Eltern 12,7 Proz. der Kindern leprös. Bei Lie lauten die entsprechenden Zahlen 10,27 resp. 16,36 resp. 39,19 Proz. Diese sprechen nach Lie dafür, daß der intimere Verkehr mit der Mutter die Ansteckungsgefahr erhöht. Nach Cognac & Mougeot waren von 2548 Kindern lepröser Eltern nur 24, nach Bjarnhjedinsson von 113 nur 4 leprös. Nach Fitch hatten 2864 Lepröse nur 26 Kinder, von denen 2 leprös waren.

Andererseits geben Höegh, Bidenkamp und Hansen an, daß etwa 1/5 aller Leprösen lepröse Eltern oder Vorfahren haben. Alle diese Zahlen sind zu klein, um irgendeinen Beweis für „Heredocontagion“ zu geben.

Nach einzelnen Erfahrungen werden die Erkrankungen der Kinder lepröser Eltern sehr viel spärlicher, oder verschwinden sogar ganz, wenn man die Kinder frühzeitig von den Eltern entfernt; sie sind um so zahlreicher, je länger sie mit ihnen zusammen, resp. in Leproserien, also der Infektion exponiert bleiben.

5. Die Lepra führt zum Erlöschen der männlichen Potenz, nach den einen früher, nach den anderen später (in Japan nicht nach Sugai); lepröse Mädchen entwickeln sich sexuell unzureichend, bei Frauen finden sich häufig Menstruationsanomalien, frühzeitige Menopause (Arning), Sterilität infolge der Eierstockerkrankungen (Glück und Wodynski). Die Nachkommenschaft der Leprösen, wenigstens aller derjenigen, die in früheren Jahren erkranken (cf. z. B. Nicolai), ist daher im allgemeinen nicht zahlreich (nach den meisten Autoren, auch Zambaco, trotzdem er auf die Verbreitung durch „Vererbung“ das Hauptgewicht legt): relativ zahlreich ist die Nachkommenschaft Lepröser, relativ gering die Zahl der kinderlosen Ehen in dem Material Sands auf Reitgjaerdet und in dem Lies in Bergen. Nach den Erhebungen des letzterwähnten Autors scheint auch die Form der Lepra einen Einfluß auf die Sterilität in dem Sinne zu haben, daß die tuberös Erkrankten häufiger kinderlos sind. Für die Uebertragung der Lepra auf die Nachkommenschaft vor dem extrauterinen Leben kämen aber nur die Kinder in Betracht, welche nach der Erkrankung der Eltern geboren

werden; man müßte denn annehmen, daß sie auch schon in der Inkubationszeit möglich ist (Carter). Einzelne Fälle von sehr frühzeitigem Ausbruch der Lepra werden von einer ganzen Anzahl von Autoren beschrieben. Die Indische Kommission berechnete aus der Kinderzahl von 1564 Ehen Lepröser, wie schnell die Leprösen aussterben müßten, wenn sich ihre Zahl nur durch „Vererbung" vermehrte (vor der Erkrankung wurden 2447, nachher nur 468 Kinder geboren, von denen 75 an Lepra erkrankten).

Diejenigen, welche der kongenitalen Lepra eine besonders große Bedeutung beimessen, stützen sich ganz vor allem auf den ihrer Meinung nach fehlenden Nachweis der Kontagiosität und auf die Familienbeziehungen der Leprösen. Baumgarten glaubt mit Hirsch und mit Rücksicht auf die Gründe, welche gegen Kontagion sprechen sollen, an die Bedeutung der „gennäogenetischen Infektion" bei der Lepra, wie bei der Tuberkulose. Er meint, daß ihr ganzer Verlauf eine hämatogene Infektion am wahrscheinlichsten mache, und daß eine solche am ehesten auf kongenitalem Wege zustande komme (es besteht doch aber die Möglichkeit der Inokulation in Haut und Schleimhaut mit klinisch sich nicht manifestierendem oder überhaupt fehlendem Primäraffekt und selbst der Einimpfung ins Blut).

Wenn wir also die Bedeutung der kongenitalen Lepra für die Zahl der Erkrankungen mit Bestimmtheit als zum mindesten sehr gering („négligeable" wie bei der Tuberkulose, Jeanselme) ansehen können, so ist damit doch nicht gesagt, daß es eine solche überhaupt nicht gibt. Auch in dieser Beziehung stehen sich die Meinungen der Autoren noch recht unvermittelt gegenüber. Von vornherein muß erklärt werden, daß die Befunde von Leprabacillen im Sperma, in den Testikeln und in den Ovarien (Babes & Kalindero, Arning, Hansen, Glück & Wodynski etc.) für diese Frage keine Rolle spielen dürfen, da es a priori und in Analogie mit anderen Infektionskrankheiten sehr unwahrscheinlich ist, daß sich infizierte Keimzellen zu extrauteriner Lebensfähigkeit entwickeln können. Die Möglichkeit, daß ein Kind nur vom Vater her leprös sein könne, ist niemals auch nur im allerentferntesten erwiesen worden (auch nicht in den Fällen von Jeanselme & Sée und Sugai); selbst bei der Syphilis, bei welcher die Verhältnisse so viel einfacher liegen, wird bekanntlich die rein paterne Uebertragung immer mehr und mit immer besseren Gründen bestritten (bei der Lepra tritt z. B. Sugai noch für sie ein). Bei der Infektion von der Mutter her ist die ovuläre und die placentare Infektion nicht mit Bestimmtheit auseinanderzuhalten, außer in den Fällen sicher postkonzeptioneller Infektion. A priori scheint die placentare Uebertragung am ehesten wahrscheinlich, weil ja Leprabacillen im Blut gar nicht so selten kreisen (s. u.) (doch sollen Gravide keine Neigung zu akuten Schüben haben [Sandes], bei denen die Bacillen am häufigsten im Blut vorkommen; andererseits wirkt die Entbindung nach Sugai provokatorisch), und weil man auch an die Möglichkeit uteriner Leprome denken kann. In der Placenta sind die Bacillen zum Teil gefunden (Sugai), zum Teil vermißt worden (s. u.).

Entschieden muß vor allem werden, ob sichere Beweise für das Vorhandensein fötaler Lepra beigebracht werden können.

Daß die Erkrankung bei Kindern im frühesten Lebensalter sehr selten ist, wird ziemlich allgemein zugegeben (Arning, Castor & Thin, v. Dühring, Espinat, Hirschberg, Kaposi, Sandedratzki, Indische Lepra-Kommission: nicht einmal 1:140000 kindliche Lepra). Etwas größer erscheint die Zahl der leprösen Kinder z. B. in Lies Material (22 Kinder von 0 bis 5 Jahren unter 1289 Fällen). Bei der langen Inkubationszeit der Lepra überhaupt könnte das natürlich auch darauf zurückgeführt werden, daß die bei der Geburt schon vorhandene Infektion sich im allgemeinen erst viel später manifestiert. Ferner kommt die Möglichkeit der Ansteckung der Kinder durch die Muttermilch in Frage. Die meisten Autoren geben an, nie einen Fall von Lepra gesehen zu haben, dessen kongenitale Entstehung auch nur wahrscheinlich gewesen wäre. Ausnahmen in dieser Beziehung sind nur wenige berichtet. Bacillen bei Neugeborenen wurden nachgewiesen von Reschetyllo. Sugai & Mononobe untersuchten 6 Neugeborene aus leprösen Ehen und fanden: 3mal lepröse Veränderungen der Placenta, 4mal Bacillen im Gewebe der Placenta, 5mal im Blut der Nabelgefäße und im zirkulierenden Blut, 1mal nur in dem der Mutter, 2mal nur bei den Kindern, 2mal bei beiden. Reschetyllo will unter 28 Kindern lepröser Eltern 3 kongenital-lepröse, Navarra 2 solche gesehen haben. Totgeborene oder bald gestorbene Früchte hat Sandes zweimal erfolglos

untersucht, auch in der Placenta hat er sie ebensowenig gefunden, wie Jeanselme in Placenta und Nabelstrang einer Frau, die an aktiver Lepra litt, wie Babes u. a. Während Hutchinson, Jeanselme und Mantegazza Fälle berichten, in denen sie selbst nur die Möglichkeit kongenitaler Lepra annehmen, sind Zambaco, Babes, Bibb (aus Mexiko) und Falcao viel zuversichtlicher; aber auch die von ihnen mitgeteilten Beobachtungen sind vielleicht mit sehr spärlichen Ausnahmen bei wirklich strenger Kritik nicht eigentlich beweisend. Es handelt sich bald um Kinder von mehreren Monaten, wie bei Azavedo Limas Fall, bald nur um Dystrophien und Kachexien ohne spezifische Zeichen (Jeanselme).

Wenn Kinder Lepröser im allgemeinen in größerer Zahl und früher erkranken (Tonkin), als sonst die in Gemeinschaft mit Leprösen lebenden Individuen, so kann das natürlich sehr wohl darin begründet sein, daß Haut und Schleimhäute im Kindesalter leichter infizierbar sind, daß der Konnex der Kinder mit den erwachsenen Kranken — namentlich natürlich mit den Müttern — ein besonders intimer ist, daß Kinder durch ihre Unreinlichkeit (Spielen am Boden, Bohren in der Nase etc.), durch ihre häufigen banalen Hauterkrankungen (Ekzeme, Pyodermien, Pediculi capitis) der Infektion besonders sich aussetzen (cf. die analogen Verhältnisse bei der Tuberkulose, speziell beim Lupus). In diesem Sinne spricht auch, daß weibliche Kinder (wegen ihrer reichlicheren Beschäftigung im Haushalt) in größerer Zahl erkranken als männliche (im Gegensatz zu den Erwachsenen). Gewiß kann a priori eine angeborene Disposition dabei eine Rolle spielen (s. u.). Auch die Angaben über die Häufigkeit der Lepra der Kinder bei Lepra des Vaters, der Mutter, resp. beider Eltern (s. o.) gestatten keine weiteren Schlußfolgerungen. Wir können also sagen: Die kongenitale Lepra ist im Prinzip möglich, aber sie ist kaum als bewiesen anzusehen. Eine große, praktische Bedeutung kommt ihr gewiß nicht zu. Nicht einzugehen brauche ich auf die speziell von Zambaco & Falcao behauptete atavistische Vererbung der Lepra. Für sie ist nicht einmal eine Wahrscheinlichkeit vorhanden (Besnier, v. Dühring etc.). Fälle, wie sie Zambaco auf Atavismus zurückführt (cf. auch eine Beobachtung von Paraskevas) werden eben nur in Ländern beobachtet, in denen die Möglichkeit lepröser Ansteckung nie auszuschließen ist (Besnier, Hansen).

Was die Dispositionsvererbung angeht, so hat man hier zwischen einer allgemeinen und einer spezifischen zu unterscheiden versucht. Es ist klar, wie außerordentlich schwer, wenn nicht unmöglich es sein muß, die Vererbung einer allgemeinen Disposition zu allen möglichen Erkrankungen und damit auch zur Lepra von leprösen Eltern auf ihre Kinder zu beweisen. Denn diese Kinder leben im allgemeinen unter ungünstigen Bedingungen, wie es meist schon ihre Eltern getan haben, und sind durch schlechte Ernährung, Unsauberkeit etc. allen möglichen Erkrankungen und so auch der Lepra besonders ausgesetzt. Gewiß ist es sehr gut möglich, daß durch die Lepra eine Keimverschlechterung zustande kommt (Besnier, v. Dühring, Hirschberg, Jeanselme); aber beweisen ließe sich eine solche nur, wenn man große Serien von Kindern Lepröser unter besonders günstige Verhältnisse brächte und nun vergliche, wie viele von diesen an Tuberkulose, Rachitis etc. etc. und wie viele an Lepra erkranken, und wie sich diese Zahlen bei den unter ihren gewöhnlichen Verhältnissen weiter lebenden Kindern lepröser Eltern verhalten.

Nicht besser steht es mit den Beweisen dafür, daß eine spezifische Lepradisposition vererbt wird. Ich habe schon oben betont, daß der Nachweis des Bestehens einer solchen überhaupt noch nicht erbracht ist. Wenn sie besteht, so kann man sehr wohl annehmen, daß sie vererbt wird, wie alle andern Dispositionen, und daß die Kinder lepröser Eltern auch darum leichter an Lepra erkranken, weil sie der Infektion das gleiche Terrain darbieten, wie die Eltern. Aber auch dann wäre durch nichts erwiesen, daß diese Disposition durch die Erkrankung der Eltern entstanden oder gesteigert wäre. Denn

wenn die Kinder einer Familie, welche nach der leprösen Erkrankung der Eltern geboren werden, häufiger erkranken, als die früher geborenen, so kann das darin liegen, daß die ersteren als die jüngeren aus natürlichen Gründen der Infektion mehr ausgesetzt sind. Wir werden also vorerst die Frage nach der Vererbung einer an sich noch nicht erwiesenen Disposition ganz in suspenso lassen müssen.

Gegen eine vererbte Familiendisposition sprechen sich z. B. aus: DEHIO, NEISSER, TONKIN, die Indische Kommission etc. etc.; dafür: BABES, BLASCHKO, GLÜCK, JEANSELME, MACLEOD etc. etc.

Auch von der Vererbung von Immunität wissen wir nichts, weder von einer solchen, die von vornherein besteht, noch von einer solchen, die etwa durch die Erkrankung an Lepra zustande kommen könnte. Kinder von Menschen, welche lange ungestraft in Lepraländern und in der Umgebung von Leprösen gelebt haben, können erkranken; entweder hat sich dann die elterliche Immunität nicht vererbt, oder es ist gar keine solche gewesen, sondern nur ein Mangel an wirksamer Infektionsgelegenheit. Die mehr oder weniger vollständige Heilung Lepröser oder auch der Uebergang der tuberösen in die anästhetische Form können auf Immunisationsvorgänge zurückgeführt werden; aber wir wissen nichts darüber, daß die — jedenfalls sehr spärlichen! — Kinder solcher Patienten besonders verschont von Lepra bleiben, also etwa als immun angesehen werden können. SUGAI hat, wie ZAMBACO, an vererbte Immunität gedacht, um zu erklären, daß ein Kind mit Bacillen im fötalen Anteil der Placenta 3 Monate nach der Geburt noch gesund war (!). Man könnte eventuell daran denken, daß wenn die tuberöse Lepra in frisch infizierten Ländern häufiger ist, als in schon lange durchseuchten, das daran liegt, daß die gesteigerte Reaktionsfähigkeit, welche der maculo-anästhetischen zugrunde liegt (s. unten), vererbt wird; beweisen läßt sich das ebenfalls nicht. Auch BESNIER erörtert die Frage der Immunitätsvererbung nur theoretisch.

Was endlich das Auftreten von auf die Lepra der Eltern zurückzuführenden, nicht eigentlich leprösen Veränderungen „dystrophischer" Natur angeht, so hat man diese als Paraleprose (BESNIER, GLÜCK) bezeichnet („lokale" oder „trophoneurotische" oder „alte Lepra", FILARETOPOULO). Vor allem haben ZAMBACO und GLÜCK solche Stigmata feststellen wollen, ganz ebenso wie man alle möglichen Dystrophien (Mißbildungen etc.) auf die nicht als solche übertragene Lues der Eltern hat zurückführen wollen. Nicht progressive Verdickungen der Nerven, Muskelatrophien, Fingerverkrümmungen etc. (GLÜCK), Basedow, und Angio- und Trophoneurosen (BALVEY BAS) sind in dieser Weise gedeutet worden; auch die merkwürdigen Cagots Südfrankreichs werden von manchen Seiten auf vererbte Paraleprose zurückgeführt. Aber andere Autoren (speziell HANSEN und v. DÜHRING) sprechen sich ganz gegen solche Annahmen aus, und viele betonen, daß die nicht leprös werdenden Kinder lepröser Eltern im allgemeinen nicht anders sich verhalten, als die Nicht-Lepröser. Daß Kinder schwer lepröser Mütter besonders schwächlich sein können und oft sehr früh sterben, ist nicht als eine spezielle Dystrophie zu deuten, wie das ZAMBACO zu tun versucht. Auch das häufige Vorkommen von Aborten bei leprösen Frauen spricht nicht im Sinne einer spezifischen, fötalen Erkrankung. —

Wenn wir all das Material, das ich hier über die ätiologischen Bedingungen der Lepra zusammengestellt habe, noch einmal übersehen, so muß man sagen: Wir haben zwar eine große Summe von Erfahrungen, von epidemiologischen und einzelnen Beobachtungen, aber es bleibt noch eine große Zahl von Fragen ungelöst, zu deren Entscheidung vor allem Kultur- und Tierexperimente, weiterhin aber noch immer fortgesetzte statistische Untersuchungen und Einzelbeobach-

tungen notwendig sind. Festgestellt ist eigentlich nur eines: daß nämlich die Lepra zu den im Prinzip kontagiösen Krankheiten gehört, daß aber ihre Kontagiosität in sehr großem Umfang wechselt, daß sie variabel und fakultativ (Glück) ist. Die Ausbreitung der Krankheit erscheint in allererster Linie, wenn nicht ausschließlich, an den Menschen geknüpft, wenn wir vielleicht auch noch nicht (mit Neisser) jede epidemiologisch in Betracht kommende Vermehrungsfähigkeit außerhalb des Menschen verneinen können. Die Lepra ist vor allem eine Krankheit der Armen und Ungebildeten, eine Krankheit der „Semi-Zivilisation, der Völker resp. Volksschichten, die Kleider tragen und in Häusern wohnen, aber noch keine Reinlichkeit gelernt haben" (Brit. med. Journ., 1911, Nr. 2644, S. 513). Unkenntnis der Krankheit, enges Zusammenleben, Unreinlichkeit bilden die Haupthilfsmittel für ihre Verbreitung. Die Uebertragung der Krankheit von den Eltern auf die Kinder auf germinativem Wege ist unerwiesen und unwahrscheinlich, die placentare Infektion möglich, vielleicht wahrscheinlich, aber praktisch wohl von geringer Bedeutung. Eine allgemeine oder spezifische ererbte oder erworbene Prädisposition ist zur Erklärung der beobachteten Tatsachen nicht notwendig; eine Immunität ist ebensowenig erwiesen, wie die „Paraleprose" der Abkömmlinge Lepröser. Immer deutlicher zeigt sich die Lepra als eine Krankheit der Hausgenossenschaft, nicht aber der Familie im eigentlichen Sinne.

Zum Schluß scheint noch ein kurzer Hinweis auf die Kontagiositätsverhältnisse bei den Schwesterkrankheiten der Lepra, der Syphilis und der Tuberkulose, berechtigt.

Wenn die Syphilis nicht durch den Geschlechtsverkehr übertragen würde, oder wenn es keinen extramatrimonialen Verkehr gäbe, dann wäre sicherlich auch die Syphilisübertragung in den zivilisierten Ländern bald so selten, daß die Syphilis in ihnen fast aussterben müßte; da aber, wo sie unter der Ungunst der hygienischen Verhältnisse jetzt eine endemische Volkskrankheit ohne besondere Beziehung zum sexuellen Verkehr ist, würde sie das selbstverständlich bleiben; die Differenz wäre dann also ungefähr die gleiche, wie jetzt bei der Lepra, trotzdem die individuelle Disposition, wie wir wissen, bei der Infektion mit Syphilis keine Rolle spielt und einmalige Infektion leicht haftet.

Viel komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Tuberkulose, deren Erreger außerordentlich verbreitet ist. Die Infektion mit den Bacillen findet bei fast allen Individuen statt (also wahrscheinlich leichter als bei der Lepra), die manifeste Erkrankung aber hängt zu einem großen Teil von der Disposition ab (der ererbten oder der erworbenen). Die Einzelheiten der Tuberkulose-Infektion sind ebenfalls strittig. Es kann also nicht wundernehmen, daß das auch bei der Lepra der Fall ist. Unsere Unkenntnis der Uebertragungsbedingungen gibt uns gegenüber dem erdrückenden Material, das für die Kontagiosität verwertbar ist, keinen Grund, an ihrer ausschlaggebenden Bedeutung zu zweifeln.

Klinik.

Ich kann hier natürlich Verlauf und Symptome der Lepra nicht vom Standpunkt des Klinikers eingehend schildern, sondern ich kann nur in ganz großen Zügen ein Bild entwerfen, um darauf aufbauend die pathologische Anatomie und die allgemeine Pathologie so weit zu besprechen, wie es für das Verständnis der Lepra als Infektionskrankheit notwendig ist.

Schon aus der Darstellung der Aetiologie ergibt sich, daß wir über die initialen Symptome unzureichend unterrichtet sind. Unzweifelhaft geht den klinischen Erscheinungen ein Inkubationsstadium voran. Besnier hat versucht, diese Periode der Inkubation noch in zwei Teile zu zerlegen: die des

„Microbisme latent", in welcher der Bacillus während langer Zeit ruhen kann, ohne sich zu vermehren, ohne irgendeine Reaktion zu verursachen, und die „veritable Inkubation", welche nur einige Monate dauern soll (JEANSELME), die Periode „de germination", die mit dem „Tage beginnt, da das pathogene Agens virulent wird auf einem Terrain, dessen biochemischer Zustand die Rezeptivität schafft" (SAUTON).

Wie bei anderen Krankheiten, so ist auch bei der Lepra der Versuch einer solchen Einteilung theoretisch berechtigt, praktisch aber kaum durchzuführen. Wir verstehen daher unter Inkubation auch hier noch immer die Zeit, welche von der Infektion bis zum ersten Manifestwerden von Symptomen verläuft, wobei wir uns darüber klar sind, daß Symptome von Lepra sehr lange unerkannt und selbst unerkennbar vorhanden sein können.

Zur Feststellung der Inkubationszeit in diesem Sinne sind natürlich nur solche Fälle zu benutzen, welche nur vor oder nach einem bestimmbaren Termin der Möglichkeit einer Infektion ausgesetzt waren, Patienten also, die einige Zeit nach Betreten oder nach Verlassen eines Lepralandes, resp. nach vorübergehender Berührung mit Leprösen erkrankten. Im allgemeinen wird angenommen, daß diese Inkubationszeit zwischen 2 und 5 (nach LIE bis 10) Jahren schwankt. Doch sind die Abweichungen nach beiden Seiten sehr große. Auf der einen Seite werden — ganz abgesehen von einzelnen kaum zu beweisenden Fällen, in denen mehr oder weniger unmittelbar im Anschluß an eine Verletzung lepröse Symptome aufgetreten sein sollen (DAUBLER 3 Monate, BLANC eine Woche!) — einige Beobachtungen von sehr kurzer Dauer berichtet (z. B. ARNING 3 Monate), auf der anderen Seite solche von extremer Länge (DANIELSSEN & BOECK und HANSEN 10, LIE 11 und 16, LANDOUZY 14, BOECK 14 und 17, LELOIR 15, KRAUSE 18, PETGES 20—21, HOEGH & BIDENKAMP, HEISER 27, HALLOPEAU selbst 32 Jahre etc.). Bei den schon im ersten Lebensjahr erkrankenden Kindern kann die Inkubationszeit nur kurz sein (selbst wenn man an placentare Infektion denkt).

Vom klinischen Standpunkte aus hat man seit langem zwei Formen von Lepra unterschieden, welche auf den ersten Blick wenig miteinander gemein haben, deren Zusammengehörigkeit aber vom epidemiologischen Standpunkt zweifellos war und dann durch den Nachweis der Bacillen bei beiden Formen ihre definitive Begründung erhielt. Diese beiden Formen werden jetzt meist als „tuberöse" und „anästhetische" bezeichnet (DANIELSSEN & BOECK) oder die letztere als Lepra nervorum (VIRCHOW, NEISSER), speziell wenn Hauterscheinungen zeitweise oder anscheinend immer fehlen. Man hat auch — gar nicht ungeeignet — von „tuberöser" und „nicht tuberöser Lepra" gesprochen (HILLIS, BLASCHKO).

Auf den Streit über die Nomenklatur einzugehen hat keinen Zweck. Dagegen ist, je länger um so mehr hervorgehoben worden, daß außer diesen Formen noch eine Kombination beider unter der Bezeichnung „Lepra mixta" oder auch „completa" oder „tubero-anaesthetica" zu unterscheiden ist; ja diese letztere wird von manchen Autoren (z. B. LELOIR) als die häufigste angesehen*). Wie wir in der allgemeinen Pathologie noch sehen werden, ist es hier, wie bei der Syphilis, schon aus theoretischen Gründen unmöglich, wirklich prinzipiell scharfe Unterschiede zu machen. Deswegen sind auch noch weitere Scheidungen (tuberös-anästhetisch, tubero-maculo-anästhetisch) vorgeschlagen worden. Entsprechend der im Grunde einheitlichen Aetiologie müssen Kombinationen und Uebergangsfälle vorkommen; speziell sind bei der tuberösen Lepra Nervenerscheinungen wenigstens nach längerem Bestehen wohl immer vorhanden, während die typischen Hauterscheinungen der tuberösen Form bei der maculo-anästhetischen meist fehlen. Nach den erfahrensten Leprologen kommt der Uebergang der ersteren in die letztere häufig vor, ja nach HANSEN ist das sogar der „normale Ausgang jedes tuberösen Falles, wenn die Patienten ihn erleben". Doch gibt es Fälle von tuberöser Lepra, die 25 Jahre als solche bestehen (GLÜCK). Im großen und ganzen ist auch hier, schon aus didaktischen und Darstellungsgründen, die Scheidung nicht entbehrlich und die Rubrizierung des einzelnen Falles geschieht vielfach ohne Schwierigkeit a potiori.

Der klinische Beginn der Lepra kann bei den verschiedenen Formen ein ganz unmerklicher sein. Eine wenigstens anscheinend primäre Läsion an der Haut (s. oben), die schwer zu deuten, eventuell an- oder hyperästhetisch ist, längere Zeit unverändert bestehen, gelegentlich schneller wachsen kann, oder

*) Ich erwähne nur ganz beispielsweise, daß HEISER auf den Philippinen unter 1200 Fällen 650 gemischte fand.

ein chronischer Schnupfen mit oder ohne Nasenbluten, mit Erosion oder Ulzeration kann lange Zeit vorhanden sein, wird aber in der Mehrzahl der Fälle nicht bemerkt oder nicht beachtet. Mit oder ohne solche Symptome können sich aber auch objektive und subjektive Allgemeinerscheinungen einstellen, die man als Prodomi zu bezeichnen pflegt: Temperatursteigerungen von sehr verschiedener Höhe und Dauer und von einem sehr wechselnden Typus, die sich im ganzen selbst über Jahre erstrecken können, Depression, Appetitlosigkeit, Kältegefühl, Jucken und andere Parästhesien, eine mehr oder weniger hochgradige Anämie und Müdigkeit, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen bis zu wirklichem Rheumatismus, Verdauungsstörungen, vasomotorische Erscheinungen etc. Nach kürzerem oder längerem Bestehen eines solchen „Prodromalstadiums", in dem die Krankheit aber gewiß schon entwickelt ist, erscheinen dann die Hautsymptome bald in Form von hellroten, nicht oder leicht erhabenen Flecken, bald sehr frühzeitig als Knötchen, Knoten und diffusere mehr subkutane Infiltrationen.

Bei der tuberösen Form können sich erythematöse Flecken mehrfach ganz oder zum größeren oder kleineren Teil zurückbilden, wieder — eventuell mit neuen Fiebereruptionen — ausbrechen und allmählich in die typischen Knoten und diffusen Infiltrate übergehen. Die letzteren sind noch außerordentlich mannigfaltig und daher auch noch verschieden benannt (z. B. Cutisleprome und Tubera, Unna). Verdickung und Verdichtung entwickeln sich speziell im Gesicht mehr und mehr diffus, besonders zuerst an den Augenbrauen und an den Ohrläppchen, sich mit isolierten Knotenbildungen und diffuser Pigmentierung kombinierend (Facies leonina). Die Knoten finden sich überall, aber mit einer Prädilektion speziell für die Streckseiten der Extremitäten, selbst die Handteller, Fußsohlen, das Capillitium, die äußeren Genitalien keineswegs verschonend, rötlich bis bläulich bis bräunlichrot, gelblich bis braun bis schwärzlich, derb, aber elastisch, glatt gewölbt und glänzend oder unregelmäßig höckerig, bald ganz klein, miliar, an den Follikeln lokalisiert, nicht oder nur sehr wenig erhaben, oder deutliche Papeln von kleinen und mittleren Dimensionen bildend, bald sehr großen Umfang annehmend und stark erhaben, im ganzen langsam wachsend. Die Knoten können hyp- oder hyper- oder anästhetisch, aber auch ganz normal sensibel sein (cf. de Beurmann). So typisch auch die ausgesprochenen Tubera sind, so sehr können doch die histologisch gleich gebauten Effloreszenzen speziell im Beginn den verschiedensten anderen Hauterkrankungen (Lichen-, Tuberkulose- und Luesformen, Ekzemen, Psoriasis, Erythema exsudativum und nodosum, Leukämie, benignen Tumoren) ähneln. Weiterhin gehen sie in Erosionen und Ulzerationen über, bedecken sich mit Krusten, führen zu mannigfach geformten Narben oder sinken bei tieferliegender Erweichung zentral ein, involvieren sich langsam oder unter akuten Fieberattacken mit erysipelatoider Rötung oder lymphangitischen Symptomen akut, breiten sich aber auch mit und ohne allgemeine und lokale Entzündungserscheinungen schneller oder langsamer aus. Ruhestadien wechseln mit schubweisem Ausbruch mehr oder weniger zahlreicher Knoten. Dabei Verlust der Augenbrauen, partielle Zerstörung der Ohrmuscheln, Rötung, Schwellung und Verbreiterung der Nase, chronische Rhinitis mit Blutung, weiterhin mit Knoten, Geschwüren, Krustenbildung, Zerfall und Atrophie, Infiltration und Ulzerationen in Mund, Rachen, Nasenrachenraum und Larynx („Vox rauca" der Leprösen), elephantiastische Verdickungen speziell der unteren Extremitäten und den varikösen Geschwüren ähnliche Ulcera, wirkliche Mutilationen, sehr häufige mannigfaltige bis zur Blindheit führende, bald akut bald schleichend einsetzende Veränderungen meist des vorderen Teiles der Augen (Ek- und Entropion, Läsionen in Conjunctiva, Sclera, Cornea [Pannus leprosus, Keratitis punctata]), Iris und Ciliarkörper, aber auch Chorio-Retinitis, atrophische und Pigmentflecke (?), selbst bis zur vollständigen Zerstörung des Bulbus; indolente, nicht vereiternde Schwellungen der Lymphdrüsen, Epididymitiden und Orchitiden, Menstruationsanomalien, Aborte, Potenzverlust — das sind die wesentlichsten leicht sicht- resp. erkennbaren Zeichen der tuberösen Lepra*). Schwieriger zu diagnostizieren sind die Infiltrationen und Knoten im Unterhautzellgewebe, über denen die Haut nur leicht hyperämisch ist. Fast immer sind nach längerem Bestande auch bei der tuberösen Form die Nerven (N. facialis, radialis, medianus, ulnaris, peroneus etc.) verdickt. Die Erkrankungen der inneren Organe (Leber, Milz etc.) bedingen meist keine bestimmten klinisch nachweisbaren Symptome.

---

*) Es ist nach alledem ganz natürlich, daß jugendliche schwer lepröse Individuen kongenital-syphilitischen sehr ähneln können (Leloir).

Der Verlauf ist außerordentlich mannigfaltig, oft sehr chronisch mit und ohne interkurrente Fieberattacken und Eruptionen (mit oder ohne Gelegenheitsursache), wobei dann bestehende Leprome anschwellen und zerfallen, mit manchmal lange Zeit relativ gutem Allgemeinbefinden, in seltenen Fällen recht akut und schnell zu dem kachektischen Stadium führend, in dem die Knoten erweichen und ulzerieren, und innere Lokalisationen und Komplikationen (Nephritiden [fast in 69 Proz. der Fälle Albuminurie, Lie & Dethloff] profuse Diarrhöen, Larynx- und Pharynxstenosen, Pneumonien, Tuberkulose, Sepsis, Amyloid) der Krankheit und dem Leben ein Ziel setzen. In anderen Fällen können Symptome der anästhetischen Form, speziell Mutilation, hinzutreten, oder die tuberöse Form geht geradezu in die letztere über, nachdem die Tubera atrophiert oder fibromatös entartet sind.

Von subjektiven Erscheinungen sind Jucken und Brennen im Anfang, Neuralgien im weiteren Verlauf neben all den Störungen, welche durch die einzelnen Lokalisationen (z. B. in Rachen und Kehlkopf) bedingt werden, hervorzuheben.

Bei der maculo-anästhetischen Form sind die Prodromal- und Eruptionserscheinungen manchmal stark, manchmal weniger intensiv oder sie fehlen (selten oder scheinbar?) ganz. Rheumatoide und Nervenschmerzen, allgemeine Ueberempfindlichkeit, gelblich-graue Gesichtsfarbe, Müdigkeit, Schwindel etc., auch ein chronischer Schnupfen können lange bestehen, mit oder ohne vereinzelte Flecke oder Blasen. Im Hautbild stehen die Maculae mit ihren mannigfachen Variationen im Vordergrund: rein erythematös oder leicht erhaben, blaßrot bis rotbläulich, gelegentlich schuppend, früher oder später mit gelblichen bis bräunlichen Farbentönen gemischt, im ganzen oder zentral in Pigmentierungen übergehend, die sich partiell oder ganz depigmentieren, oder auch (anscheinend?) von vorherein als solche auftretende Hyper- oder Depigmentierungen und oberflächliche, atrophische oder sklerodermieähnliche Veränderungen. Sie entwickeln sich akut und verschwinden bald wieder oder entstehen langsamer, sind manchmal symmetrisch, oft sehr ausgedehnt, vielfach konfluierend und sehr mannigfaltige, landkartenähnliche Figuren bildend, wobei schließlich die roten Farbentöne ganz schwinden und nur braune bis fast schwarze und weiße bestehen bleiben können, existieren oft lange Zeit nur in wenigen Exemplaren oder in geringer Größe. Es kann selbst zu einer generalisierten skarlatiniformen Erythrodermie kommen (Hallopeau), die mit schlaffer Atrophie abheilen kann (Oppenheim). Die Flecke sollen nach den einen auch bei dieser Form in jedem Falle auftreten (Hansen, Looft; nach Leloir immer Flecke oder Blasen), während die anderen (v. Düring, Eichmüller, Jeanselme, Lie, Nonne, Shiota, Tashiro etc.) eine nervöse Form ganz oder lange Zeit ohne Hauteffloreszenzen anerkennen. Sie können sehr verschieden lange bestehen, auch sehr flüchtig sein, sowohl was die Gesamtheit als was die einzelnen Exemplare betrifft; sie sind im Anfang oft hyper-, im weiteren Verlauf speziell in dem abblassenden Zentrum hyp- oder anästhetisch. Außer den Flecken in allen ihren Varianten sind wenig beachtete, aber nach meiner persönlichen Erfahrung anscheinend keineswegs sehr seltene Hautveränderungen hervorzuheben, bei welchen das dermatologisch geschulte Auge manchmal schon klinisch das Vorhandensein von Granulationsgewebe in der Cutis feststellt und Farbenton und Weichheit am meisten an die lupöse Hauttuberkulose erinnern (s. die tuberkuloide Form bei der pathologischen Anatomie). Auch sie können spurlos verschwinden oder in feinste Atrophie übergehen, in wenigen kleinen Herden vorhanden sein oder große Flächen überziehen. Eine weitere Abart sind schwartige Verdickungen an den Streckseiten der Gelenke.

Außer Flecken sind bei der Nervenlepra besonders häufig früher oder später auftretende, manchmal für längere Zeit allein vorhandene, oft disseminierte, oft mit neuralgischen Schmerzen und Fieberbewegungen einhergehende (Lähr) pemphigoide, ziemlich große Blasen, welche übergehen in oder ersetzt werden können durch Hautnekrosen, die in späteren Stadien manchmal große Dimensionen annehmen. Sie heilen mit weißen oder pigmentierten anästhetischen Narben ab. Die sogenannte „Lepra lazarina" ist augenscheinlich nichts als ein besonders hochgradiges und akutes aus Blasen und Nekrosen zusammengesetztes Exanthem. Von Hautsymptomen finden sich ferner die keineswegs seltenen Ulcera perforantia, die Panaritien an Fingern und Zehen, welche zum „Morvanschen Symptomenkomplex" gehören, ferner tiefe Rhagaden, Nägelveränderungen, vasomotorische Störungen, auch Dermographismus, venöse Stase, Oedeme, Glossy skin, Hyperkeratosen, Paradoxien, Vermehrung und Verminderung der Schweißsekretion an den erkrankten, resp. anästhetischen Haut-

partien, Depigmentierung der Haare und Haarausfall, besonders auch hier an den Augenbrauen und Cilien, Elephantiasis, in den späteren Stadien starke Schrumpfung der Haut, chronische Geschwüre, dunkle Pigmentierung, Ichthyosis-ähnliche Veränderungen etc. Alle diese letzterwähnten Störungen stellen die sogenannten trophoneurotischen Hautsymptome der Lepra dar, zu denen sich auch Atrophie des Zahnfleisches und Ausfall der Zähne gesellen kann.

Bei weitem wichtiger aber als alle Hauterscheinungen sind im klinischen Bild der maculo-anästhetischen Lepra die Nervenstörungen. Spindelartige oder knotige oder gleichmäßige Schwellung der Nervenstämme und mancher Hautnerven, des Ulnaris, Medianus, Radialis, Musculo-cutaneus, Intercosto-humeralis, Frontalis, Occipitalis, Popliteus, Peroneus etc. welche speziell da zu konstatieren sind, wo die Nerven über Knochen verlaufen, Hyperästhesien und diesen schneller oder langsamer folgende Anästhesien, sowohl an den Nervenstämmen, wie an der Haut, welche sich aber an der letzteren nicht auf die Flecke beschränken, sondern von der Nervendegeneration bedingt, meist von vornherein oder später sich ausbreiten; ausgesprochen symmetrisch, speziell an den Extremitäten lokalisiert und an deren distalen Partien beginnend, bandförmig und weiterhin segmentär, allmählich in die Tiefe des Gewebes vordringend, schließlich auch auf den Rumpf übergreifend, oft zuerst nur die Wärme, weiterhin auch die Schmerz- und zuletzt die Tastempfindung betreffend. Dazu kommen Störungen der Reflexe, die schlaffen Muskelatrophien im Gesicht, partiell und erst allmählich sich ausdehnend und zu der bekannten Ausdruckslosigkeit, zu Lagophthalmus und Ektropion der unteren Lider, Xerophthalmie, Symblepharon, mit konsekutiver Augenzerstörung, zu Herunterhängen der Unterlippe etc. führend. An den Händen betreffen sie die Interossei, den Thenar und Hypothenar und bedingen die Klauenhand, an den unteren Extremitäten als auffallendstes Phänomen die Pes equinus-Stellung. Die Atrophien breiten sich von Händen und Füßen allmählich auf die oberen Partien der Extremitäten, ja auf den Rumpf aus; doch werden die Muskeln nicht vollständig gelähmt; auch feinere Bewegungen sind unter Kontrolle der Augen noch lange möglich. Es gibt aber auch eigentlich nervöse, z. B. Radialis-Lähmungen (de Beurmann). Sehr schwer werden die Knochen und Gelenke betroffen. Teils dringen die nekrotischen Hautprozesse in die Tiefe und zerstören die Phalangen etc., eröffnen die Gelenke und führen zu mit Ulzerationen bedeckten Verstümmelungen, teils tritt wirkliche Gangrän ein, teils werden die Knochen atrophisch oder erweicht, und verschwinden mehr und mehr, so daß Finger und Zehen nur noch unregelmäßige kleine Stümpfe darstellen. Auch eine dem Ainhum ähnliche Schnürfurche an der Basis der Zehen kommt vor. Die Frage, ob Ainhum auch zur Lepra gehört, wird verschieden beantwortet (cf. Zambaco Pascha, Geill, Ehlers, Berger, Lardy, de Brun, Ashley, Thiroux, Bassière). An den Füßen kann sich eine unförmige Elephantiasis entwickeln. Bilder, die dem Typus der Syringomyelie, speziell des Morvanschen Symptomenkomplexes mehr oder weniger entsprechen, sind vielfach beschrieben (besonders Zambaco Pascha, Neeb).

Zum Krankheitsbild der Lepra maculo-anaesthetica gehören ferner: Lymphdrüsenschwellungen, akute rheumatoide Gelenkaffektionen, Arthropathien, ähnlich wie bei Tabes, Erkrankung der Nasenschleimhaut (s. o.) mit Geschwürsbildung, Perforation, Abflachung, Verschmälerung der äußeren Nase, Herabsetzung des Geruchs- und Geschmackssinnes, Intestinalkatarrhe, Nephritiden etc. Selbst Herzerscheinungen sind auf lepröse Neuritis zurückgeführt worden (Giocco).

Der Verlauf der maculo-anästhetischen Form ist ebenfalls sehr verschieden. Bald entwickelt sie sich ganz allmählich, bald ebenfalls mehr in Schüben, auch mit Temperatursteigerungen etc. Die Kranken magern mehr und mehr ab und gehen schließlich in äußerster Kachexie an Nephritis, Amyloid oder durch eine interkurrente Erkrankung, besonders durch Sekundärinfektionen von den Geschwüren aus, seltener an Tuberkulose, zugrunde. Gerade bei dieser Form kommt es manchmal zu längerem, ja zu dauerndem Stillstand, so daß man von einer Heilung reden kann — natürlich mit den Defekten, welche durch die Nervendegeneration bedingt sind. Doch können auch nach längerer Pause noch neue Symptome, ja selbst Eruptionen von Flecken und sogar Knoten auftreten.

Subjektiv sind es neben den oft enormen Reizerscheinungen an Haut und Nerven in der Anfangsperiode Neuralgien, besonders an den Extremitäten, die durch die Geschwüre, die Bewegungsbehinderung, die Mutilationen bedingten Störungen, das starke Kältegefühl, welche das Leben der Nerven-Leprösen oft zu einem unendlich traurigen gestalten.

Die Lepra mixta oder completa setzt sich aus tuberösen und maculo-anästhetischen Symptomen zusammen. Die meisten Autoren geben an, daß sich bei der tuberösen Form schon früh einzelne Nervenerscheinungen einfinden, und daß solche im weiteren Verlauf mehr und mehr in den Vordergrund treten, während das Umgekehrte bei der anästhetischen Lepra seltener eintritt. Es gibt aber auch Fälle — und nur diese wird man im engeren Sinne zu der gemischten Lepra rechnen („Lèpre mixte d'emblée") — in denen bald nach der Invasionsperiode die Symptome beider Hauptformen sich kombinieren oder in unregelmäßiger Reihenfolge sich manifestieren und die vom Anfang bis zum Ende tubero-anästhetisch bleiben (LELOIR, GLÜCK).

Ich brauche nicht noch einmal zu betonen, daß ich hier nur das Allergröbste von den klinischen Erscheinungen der Lepra anführen konnte. Auf zahllose Einzelheiten, wie die Details der Augen- und Nervenerkrankung, die psychischen Erscheinungen bis zu wirklichen Geistesstörungen verschiedener Form (z. B. MESCHEDE), speziell als KORSAKOFFsche Psychose (DE BEURMANN), die Komplikationen mit anderen Erkrankungen (besonders auch der Haut, z. B. die Scabies norwegica), die Seltenheit des Carcinoms, die Kombination mit Tuberkulose (s. u.), die Häufigkeit der Sekundärinfektionen etc. konnte ich nicht eingehen. Namentlich aber konnte ich die außerordentlich wichtigen, in neuerer Zeit mehr beachteten Formes frustes (ARNING, EHLERS, CAHNHEIM, ZAMBACO PASCHA, CANTLIE, DE KAYSER & VAN HOUTUM, DE AZUA, NEEB), bei denen noch vieles sehr dubiös ist, nicht schildern.

Die Dauer der Lepraerkrankung ist eine außerordentlich verschiedene. Für die tuberöse Form werden 8—9 Jahre als mittlerer Durchschnitt angegeben, doch kann auch sie, speziell bei Uebergang in die maculo-anästhetische, sehr viel länger bestehen, für die letztere ist das die Regel (15—20 bis 40 selbst 55 Jahre). Die aktive Erkrankung soll nicht länger als 20 Jahre anhalten; darnach bestünden nur noch ihre Effekte.

Pathologische Anatomie.

Auch die eingehende Darstellung der makroskopischen und mikroskopischen Anatomie der leprösen Veränderungen mit ihren zahlreichen Streitfragen würde den mir zur Verfügung stehenden Raum bei weitem überschreiten. Ich gebe nur das Wichtigste mit spezieller Berücksichtigung der Beziehungen der Bacillen zu den Gewebsveränderungen.

Der Leprabacillus bedingt uncharakteristische Entzündung, Granulationsbildung mit verschiedenen Degenerationsformen bis zu wirklichen Nekrosen, zum Teil in tuberkuloider Form, Sklerose und unmittelbar oder mittelbar Untergang der verschiedenen spezifischen Parenchyme. Die von ihm hervorgerufenen Reaktionen sind im allgemeinen torpide, der Widerstand des Gewebes gegen seine Wucherung und gegen seine Giftstoffe ein relativ sehr großer. Ja selbst in ganz normal erscheinendem Gewebe und in nicht nachweisbar veränderten Zellen können Leprabacillen liegen. Entsprechend den außerordentlich mannigfaltigen klinischen Formen sind auch die histologischen keineswegs einheitlich. Wir gehen am besten von der Lepra der Haut aus, und zwar von den tuberösen Formen, in denen sich die Bacillen in größter Massenhaftigkeit finden, und die im allgemeinen als der Typus des leprösen Prozesses angesehen werden. Sie sind unzweifelhaft am charakteristischsten für die Einwirkung der Bacillen auf das Gewebe.

In den „Lepromen" — so nennt man gewöhnlich die tuberösen Herde in der Haut und die ihnen entsprechenden in den anderen Organen, im Gegensatz zu den „Lepriden" (ARNING), den nicht tumorartigen makulösen Krankheitsherden der Haut — ist die Zahl der Bacillen so groß, daß ihre Ansammlungen einen beträchtlichen Teil der Neubildung ausmachen, was sich z. B. bei ZIEHLscher Bacillenfärbung durch den makroskopisch rötlichen Farbenton der Schnitte manifestiert. Rein histologisch betrachtet besteht das Leprom aus einer meist nicht scharf abgesetzten, in jüngeren Stadien in Strängen und Haufen sich entwickelnden dichten Ansammlung von verschiedenen Zellformen, die sich meist (aber nicht immer, z. B. nicht bei den warzigen und schwieligen Lepromen, BABES, KLINGMÜLLER) mit Freilassung eines subepidermoidalen Streifens (ARNING) durch die Cutis bis in deren mittlere oder untere Schichten und selbst in die Subcutis und in die Muskulatur hinein entwickelt. In anderen Fällen sind in erster Linie die Subcutis und die tieferen

Teile der Cutis von dem leprösen Infiltrat durchsetzt. Einzelne Fettläppchen sind in Lepraknoten verwandelt. Das Gewebe ist mit dünnen und mit verdickten, manchmal zugleich erweiterten Gefäßen (endo- und perivaskuläre Veränderungen verschiedener Art bis zum Verschluß der Gefäße, Buchholz) und mit einer mehr oder weniger deutlichen fibrillären Zwischensubstanz bald reichlicher, bald spärlicher versehen. Im allgemeinen aber tritt im Vergleich mit Tuberkulose und Syphilis das Bindegewebe hinter den sehr zahlreichen Zellen zurück (Sugai). Die Zellformen sind zum geringeren Teil lymphocytärer Natur, Plasmazellen, Mastzellen, noch weniger im allgemeinen polynukleäre und auch eosinophile Leukocyten (Fraser Gurd), zum größeren Teil Fibroblasten und Zellen von epithelioidem Typus, seltener mehrkernige Zellen, die aber im allgemeinen nicht den Typus der Langhansschen Riesenzellen haben, trotzdem auch diese unzweifelhaft in typischen Lepromen vorkommen (Thoma, Ramón y Cajal, Rikli, Schäffer, Dohi, Babes, Mitsuda, Fraser Gurd). Die Ansicht vieler Autoren, und so auch Baumgartens, daß echte Langhanssche Riesenzellen bei reiner Lepra nicht vorkommen, ist nicht mehr aufrecht zu erhalten (s. u. bei tuberkuloider Lepra). Auch die Riesenzellen mit randständigen oder an einer Seite der Zelle angesammelten Kernen enthalten Vakuolen und „bald einzelne, bald globusartig angesammelte Bacillen". Dazu kommen als charakteristische Elemente die sogenannten Leprazellen (Virchow-Neisser), große Gebilde, welche einen oder mehrere (bis 12 nach Neisser) blaßgefärbte Kerne und außerdem eine mehr oder weniger große Anzahl von kleineren und größeren bei gewöhnlicher Kernfärbung vakuolenartigen Bildungen aufweisen, welche so groß und zahlreich werden können, daß sie die ganze Zelle ausfüllen. Dabei kann der Kern zentral liegen oder an die Wand gedrückt und sehr mannigfach verändert, von den Vakuolen wie angenagt oder perforiert (Schäffer), nach einzelnen Autoren selbst unfärbbar geworden sein. Endlich sind in vollständig ausgebildeten Herden die bekannten Globi (Neisser) vorhanden: größere und kleinere Klumpen von brauner Farbe und stark körnig, „gelbe Schollen" (Hansen), selbst so groß, daß sie makroskopisch zu erkennen sind. Sie weisen oft Vakuolen auf und liegen meines Erachtens sowohl intra- als extracellulär. Sie können auch Kerne von nicht destruierten Zellen enthalten (Lie). Sie entstehen nach Neisser durch Konfluenz, nach Hansen durch enormes Wachstum und Entartung der Leprazellen. Die Nerven sind entweder unversehrt oder in Stränge leprösen Gewebes umgewandelt und oft gar nicht mehr zu erkennen. Die Paccinischen und die Meissnerschen Körperchen können verändert, resp. zerstört sein (Sudakevitsch, Dacco). Die Alterationen des Epithels sind im wesentlichen sekundärer Natur. Es kann sowohl atrophisch als — besonders bei großen Schwielenbildungen — hypertrophisch und hyperkeratotisch, ja selbst atypisch gewuchert sein und abnorm viel Pigment enthalten. Talg- und Schweißdrüsen, Muskeln und Haare leisten der leprösen Infiltration relativ lange Widerstand. Doch finden sich atypische Wucherungen der Schweißdrüsen und Unregelmäßigkeiten der Haarbildung schon früh. Schließlich gehen alle diese Organe zugrunde. Melanotisches Pigment und Hämosiderin sind in der Cutis in verschiedener Menge vorhanden.

Bei Bacillenfärbung der Schnitte zeigt sich, daß die Bacillen zum allergrößten Teil in dem kutanen Tumor liegen. Im Epithel sind — entgegen früheren Angaben — manchmal ebenfalls Bacillen zu finden, aber im allgemeinen nur in geringer Menge in und zwischen den Epithelzellen und in den durch die Epidermis auswandernden Leukocyten (Babes, Sokolowsky, Habel, Angier, Doutrelepont, Klingmüller & Weber, de la Camp, Buchholtz, Schottelius, Pasini).

Sie liegen hier und da auch noch innerhalb der Hornschicht (z. B. Babes, Habel, Klingmüller). Der subepitheliale Streifen, welcher von Zellansammlungen im allgemeinen, wenn auch keineswegs ausnahmslos, frei bleibt, enthält meist nur wenige zerstreute Bacillen, anscheinend frei oder besonders in Bindegewebszellen, aber auch Bacillenschläuche in Lymphgefäßen und -spalten (Klingmüller). Die Hauptmasse ist in dem eigentlichen Granulom vorhanden.

Ueber die Beziehungen der Bacillen zu den Zellen herrscht seit langer Zeit ein lebhafter Streit. Während die Entdecker der Leprabacillen und zahlreiche andere Autoren die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Bacillen als intracellulär beschrieben, haben Unna und seither eine Anzahl von Autoren behauptet, daß sie sich im allgemeinen nicht ins Zellprotoplasma einlagern, und daß die histologischen Bilder, welche ihre intracelluläre Lagerung ergeben hätten, Trugbilder seien. Nach dieser Darstellung füllen die Bacillen Lymphspalten und -gefäße aus.

Es würde zu weit führen, hier die zahlreichen Argumente, die in diesem Kampfe für und wider vorgebracht worden sind, wiederzugeben. Ich beschränke mich darauf, die Lagerungsverhältnisse der Bacillen zu den Zellen so darzustellen, wie ich sie in eigenen Präparaten gefunden habe, wobei ich mit der Mehrzahl der Autoren übereinstimme. Ich gebe dann anhangsweise einen kurzen Ueberblick über die neuesten Untersuchungsresultate UNNAS.

In Abstrichpräparaten speziell aus der Nase kann meines Erachtens an der intracellulären Lagerung einer großen Anzahl von Bacillen gar kein Zweifel sein. Das wird selbst von solchen Autoren zugegeben, welche die Bacillen in Schnitten nur extracelllär gesehen haben (HERMAN, E. FRAENKEL). Und ebenso finde ich, daß an den Hautlepromen ein sehr großer Teil der Bacillen in fibroblastische, peri- und endotheliale und in epithelioide Zellelemente in kleinerer und größerer Zahl eingeschlossen ist, wobei die Struktur der Zelle im Anfang noch ebensowenig leidet, wie die Struktur der Bacillen. Es werden dann die Zellen vergrößert, vakuolisiert, die Kerne eingebuchtet, verdrängt, segmentiert, das Protoplasma mit mäßig säurefester Substanz durchtränkt, von fettartigen und gelblichen, homogenen Massen durchsetzt, eventuell auch ganz verdrängt (der Kern widersteht länger). Pigment kann aufgezehrt oder auch neugebildet werden (nach BABES) etc. All das geschieht augenscheinlich unter dem Wachstum der Bacillenhaufen, die immer dichter werden; einzelne Bacillen werden weniger gut färbbar, körnig, scheinen miteinander zu verkleben, und es scheint sich eine homogene schleimige Masse (Gloea) um sie und zwischen ihnen zu bilden, welche dann einzelne vakuolenähnliche Bildungen aufweist. Diese Massen färben sich oft matter als die Bacillen oder nehmen die Gegenfarbe zum Teil an. Sie werden auf eine Art Selbstverdauung zurückgeführt (MEONI) oder als lipoide Substanzen gedeutet (BABES). Gut abgesetzt stellen diese zusammengesinterten Bacillenhaufen die Globi dar. Die Vakuolen werden sehr verschieden gedeutet — die Kombination von Bacillen- und Zelldegeneration bedingt die Schwierigkeit in der Erklärung der einzelnen Formen —; sie werden auf eigentümliche, fettige, schleimige oder hydropische Degenerationen der Bacillen, die vielfach körnig erscheinen, oder des Protoplasmas oder auch auf schleimige Sekretion der Bacillen oder der Zellen, zum Teil auch auf Kerne zurückgeführt.

Einlagerungen der Bacillen in lymphocytäre Zellen kommen seltener vor. In den Riesenzellen finden sich oft Globi, die aber auch frei (durch Untergang der Zellen?), resp. in Lymphspalten und Lymphgefäßen zu liegen scheinen. DOHI und vor allem SAKURANE haben einzelne Globi in Schnittserien durch viele Schnitte hindurch verfolgt. Auch sonst sieht man einzelne Bacillenhaufen und -stränge unabhängig von den Zellen. Die Plasmazellen sind im allgemeinen bacillenfrei (DOHI, SCHÄFFER, UNNA, im Gegensatz dazu FRASER GURD), ebenso meist die Eiterkörperchen (SAWTSCHENKO, MARCHOUX).

Die Bacillen sind ferner in dem Adventitialgewebe der Blutgefäße und in deren Endothelien sowie in deren Muskulatur vorhanden. Gelegentlich finden sie sich auch intra- und extracellulär im Gefäßlumen. Sie liegen manchmal in den Haarbälgen und -Papillen und in den Wurzelscheiden (z. B. CORNIL & BABES). können von diesen nach oben steigen und so auch einen Weg nach außen finden. Sie sind auch, freilich selten, in den Talgdrüsen (DACCO) und den Schweißdrüsenepithelien konstatiert worden (TOUTON, BUCHHOLTZ, DOCK, VIGNOLO-LUTATI, FICK), wobei aber zu betonen ist, daß die dort vorhandenen, nach ZIEHL rotgefärbten säurefesten Körnchen mit den Leprabacillen keinerlei Beziehungen zu haben brauchen, da nach aus meiner Klinik publizierten Untersuchungen (TSCHLENOFF, WERSILOFF) solche Körner auch in normaler Haut und bei allen möglichen anderen Prozessen vorkommen (BOECK & SEDERHOLM betonen, daß die Bacillen in den Schweißdrüsen andere Formen haben!) FICK sah Uebergänge der säurefesten Körnchen zu den Bacillen, während seine „gelben Körnchen" mit den Bacillen nichts zu tun haben. Nach VIGNOLO-LUTATI kommen Bacillen und ihr Detritus intra- und extracellulär vor, auch im Ausführungsgang; die Lepragranula sind häufig größer, als die normalen. Gelegentlich können die Bacillen also auch durch den Schweiß nach außen gelangen. Sie finden sich ferner, meist spärlich, in den glatten Muskeln, im Fettgewebe, reichlicher in den verdickten und allmählich ganz von leprösem Material durchwucherten Nerven, wie in den PACCINIschen Körperchen (z. B. SUDAKEWITSCH). Nach BABES sind manchmal fast nur die letzteren und die Endverzweigungen der Nerven von Bacillen durchsetzt.

Die in den Zellen gelegenen Bacillen sind oft nicht mehr gut erhalten, weniger säurebeständig, fragmentiert, zusammengesintert etc. und bilden schließ-

lich mehr oder weniger homogene kugelige oder ovale oder unregelmäßige Massen.

Zu Beginn entwickeln sich die Leprome besonders um die Gefäße (perivaskuläre Lymphräume, z. B. Neisser), was darauf hinweist, daß die Bacillen auf hämatogenem Wege in die Haut gelangen. Ihre Lokalisation an den Talg- und Schweißdrüsen ist im allgemeinen wohl auch auf deren Gefäßreichtum zurückzuführen. In frischen Flecken und Knoten finden sich Kapillarembolien mit Wucherung der Endothelien und der Bindegewebszellen der Umgebung mit Mitosen, ferner in der Subcutis Emigration, serös-fibrinöse und hämorrhagische Exsudation und selbst zentrale Venenthrombosen mit akuter Hautentzündung (Philippson). Im ersten Stadium eines Knochenleproms hat Sawtschenko Bacillen nur in vakuolisierten Zellen ohne alles entzündliche Infiltrat gesehen.

Die Bacillen werden von Zellen aufgenommen und können in diesen zu Kolonien auswachsen, werden aber bei dem Untergang der Zellen (durch Vakuolisierung, hydropische etc. Degeneration) wieder frei.

Im weiteren Verlauf der Leprome kommen Sklerosierungen (bacillen- und zellarmes Bindegewebe), hyaline Degenerationen und Verkäsungen (selten), Erweichungsprozesse und Vereiterungen, selbst ohne Sekundärinfektionen (Sugai) vor. Alte Knoten enthalten reichlicher fibröses Gewebe mit mehr vereinzelten Leprazellen, ferner bacilläre Kugeln und Stränge, Riesenzellen und nach Babes eine Art von hyalin entarteten Sequestern mit großen Bacillenkolonien oder hyalinen Leprazellen mit wenig Bacillen und viel säurefesten Körnern. Oder es entsteht durch Einwanderung von Leukocyten ein Erweichungsherd mit freien und in Globi und Zellen eingeschlossenen Bacillen. Auch wirkliche Eiterung (mit oder ohne Fieber) kommt ohne Sekundärinfektion vor (Kaposi, Fraser Gurd). Sowie Ulzeration eintritt, mischen sich dem rein leprösen Infiltrat Eiterkörperchen in mehr oder weniger großer Zahl bei, welche auch Bacillen enthalten können.

Die Fälle, in denen, trotzdem sie nicht zur maculo-anästhetischen Lepra gehörten, Bacillen ganz oder zeitweise vermißt worden sind (siehe oben), haben ein den Lepromen im wesentlichen analoges Bild ergeben. Gelegentlich ist ein vielleicht auf Bakteriolyse zurückzuführender körniger etc. Detritus mit einer gewissen Säurefestigkeit gefunden worden (Br. Bloch).

Die Histogenese des leprösen Granuloms ist noch ebenso strittig wie die des tuberkulösen. Neben den lymphocytären Elementen, die aus dem Blut oder aus dem perithelialen Gewebe stammen, und neben den Plasmazellen, über deren Ursprung die Akten noch immer nicht geschlossen sind, werden die epithelioiden Zellelemente und die unzweifelhaft zu ihnen gehörenden und aus ihnen hervorgehenden Leprazellen von den einen auf hämatogene (z. B. Neisser; Marchoux: Leprazellen = Metschnikoffs Makrophagen; Lie), von den anderen auf fixe Elemente zurückgeführt (z. B. Baumgarten, Philippson). Die riesenzellenartigen Bildungen sind als weitere Entwickelungsstadien der Epithelioiden anzusehen, machen aber einzelne Male auch den Eindruck von Fremdkörperriesenzellen, die sich um Leprabacillenhaufen (Globi, resp. Thromben) gebildet haben (z. B. Unna: endotheliale Riesenzellen, welche die Bacillen umwachsen; Bergengrün). Die typischen Langhansschen Riesenzellen sind zum Teil in gleicher Weise aufzufassen, zum Teil haben wir (Dohi) den Eindruck gehabt, als wenn sie aus den Endothelien von Lymphgefäßen hervorgingen, die sich unter dem Einfluß in sie eingedrungener Bacillen in dieser Weise umgestalten.

Mitosen sind nur verhältnismäßig spärlich gefunden (Babes, Gurd) oder ganz vermißt worden (Hansen & Looft). In den Zellen mit karyokinetischen Figuren hat Babes keine Bacillen gesehen. Lie konstatierte Mitosen an der Peripherie der Knoten. Ihre Seltenheit entspricht dem langsamen Wachstum. Gurd spricht von amitotischer Teilung, speziell in den Riesenzellen. Er schreibt den Plasmazellen eine besonders wichtige Rolle bei der Entstehung der Leprome zu und glaubt, daß diese mit den Lymphoidzellen und den Epithelioiden in genetischem Zusammenhang stehen; auch die Riesenzellen führt er auf die Plasmazellen zurück, speziell weil er in ihnen (wie auch schon Doutrelepont & Wolters und Schäffer in Lepromen) Russellsche Körperchen fand.

Es ist ferner noch hervorzuheben, daß speziell bei der tuberösen Lepra an makroskopisch und mikroskopisch nicht veränderten Stellen Bacillen gefunden worden sind (Dehio, Arning, Pasini, Tschernogubow, Neisser).

Ich halte es für das praktischste, wenn ich hier gleich die anderen Hauterscheinungen der Lepra kurz skizziere. Im Gegensatz zu den Lepromen stehen die Flecke der maculo-anästhetischen Form. Hier

handelt es sich nicht mehr um ein Granulom, sondern um eine einfache Infiltration mit lymphocytären und fibroblastischen Elementen, welche in schmalen, oft sehr unscheinbaren Zügen die Gefäße der Haut begleiten und bis dicht ans Epithel heranreichen können. Die von HANSEN und LOOFT beschriebenen epithelioiden Zellen hat KLINGMÜLLER bei seinen ersten Untersuchungen vermißt; ich habe sie unzweifelhaft gesehen. Dabei Atrophie der Drüsen und der Haare, Verdünnung des Epithels (SAMGIN). In den älteren Herden ist die Infiltration zurückgegangen.

In diesen Flecken sind Bacillen in früherer Zeit oft nicht gefunden worden, so daß LELOIR, UNNA, NEISSER, ARNING u. a. annahmen, daß die Hautveränderungen dabei nur durch die lepröse Neuritis bedingt seien („Neurolepride" UNNAS, „Lepride" ARNINGS). Aber BABES & KALINDERO, BLASCHKO, DACCO, DARIER, DOHI, ESPADA, HANSEN & LOOFT, KLINGMÜLLER, LÄHR, LIE, OOWITSCH, POLLITZER, QUINQUAUD, RAKE, SAMGIN, THOMPSON, WOIT und andere fanden speziell in frischen Flecken (LIE), gelegentlich reichlicher in älteren (LOOFT), meist nur vereinzelte Bacillen. Auch manche neuere Autoren vermißten sie in einem kleineren oder größeren Teil der Fälle. KLINGMÜLLER sah sie in den Endothelien der kleinsten Hautgefäße. Dagegen fand MANTEGAZZA in alten tiefen Herden wenige granulierte Bacillen, vermißte sie aber in oberflächlichen und jungen Effloreszenzen; SAMGIN dagegen konstatierte einzelne Bacillen in frischen Infiltrationen, in älteren nur säurefesten Detritus. Man hat sogar — sicher irrigerweise — gemeint, daß immer, wenn Bacillen zu finden sind, es sich um flache Herde der tuberösen Lepra handelt, oder um Formen, welche sich in tuberöse Lepra umzuwandeln im Begriff sind („embolisierte Neurolepride" UNNA, BLASCHKO etc.).

In den nach SOKOLOWSKY intraepithelial entstehenden Pemphigusblasen der Nervenlepra sind einzelne Male Bacillen gesehen (z. B. MÜLLER, ARISTIDI BEY, SAVAS, THIROUX, ROCHET & BILLET), meist aber vermißt worden. Auch bei den positiven Fällen erhebt sich die Frage, ob es sich um reine Fälle von Nervenlepra gehandelt habe (cf. LELOIR in bezug auf MÜLLERS Fall). In den Geschwüren der anästhetischen Form sind die Bacillen meist nicht nachzuweisen (nach PETRINI wohl aber in Ulzerationen nach Pemphigus). In den weißen Flecken bei Lepra sind sie gelegentlich gefunden worden (NOGAMATSU).

Bei den akut einsetzenden Hautnekrosen sind, wie ich in einem Fall konstatieren konnte, sehr intensive, entzündliche Erscheinungen durch die ganze Cutis hindurch vorhanden. In den Pigmentflecken finden sich neben der Pigmentvermehrung im Epithel Verdünnung desselben und eventuell auch noch Bacillen (BABES).

Nach drei Richtungen bedarf diese Darstellung einer Ergänzung. Einmal nämlich sind in frischen Flecken, wie sie den Eruptionsperioden beider Formen der Lepra gemeinsam sind, zahlreiche Bacillen in einem stärker entzündlichen, aus Rund-, Epithelioid- und Spindelzellen bestehenden, also dem tuberösen Infiltrat analogen (HANSEN, LOOFT, GERLACH, DARIER) Gewebe konstatiert worden, selbst in kleinen Globi (HANSEN). Speziell PHILIPPSON hat den Nachweis erbracht, daß sie in diesem Stadium vielfach in den Gefäßen liegen (Embolisierung). Die Unterscheidung zwischen den frischen Flecken der tuberösen und der maculo-anästhetischen Lepra scheint also tatsächlich kaum möglich (cf. bei allg. Path.), zumal HANSEN & LOOFT sogar in ganz frischen Eruptionen der tuberösen Lepra nur vereinzelte Bacillen fanden.

In zweiter Linie ist zu betonen, daß an anästhetischen, scheinbar sonst nicht veränderten Stellen in der Tiefe in leprösen Infiltraten Bacillen gefunden worden sind (z. B. PETRINI, SAKURANE). Auch im Gewebssaft von solchen Stellen hat man sie entdeckt (WERNER).

Dann aber gibt es, wie aus der klinischen Darstellung hervorgeht, bei der „nichttuberösen" Lepra (vielleicht aber nicht nur bei ihr) Formen, welche klinisch tuberkuloid erscheinen können und aus auffallend scharf abgesetzten strang- und herdförmigen, vielfach miteinander anastomosierenden, aber auch zu großen Komplexen konfluierenden Infiltraten bestehen. LANGHANSsche Riesenzellen waren schon vor BOINET & BORREL, DARIER, MENAHEM HODARA bei makulöser Lepra gefunden worden. Ich habe dann das typische tuberkuloide Bild beschrieben. Bestätigungen liegen vor von BRUTZER, DOHI, KLINGMÜLLER, TSCHLENOW (anästhetische Tuberkulose!), TIÈCHE (mein zweiter Fall), KAISER & HOUTUM, MERIAN (UNNA) etc. KYRLE meint sogar, daß in tuberkuloidem Gewebe bei Lepra Leprazellen und Globi vorkommen. Nach v. HOUTUM ist in frischen Lepraflecken Granulationsgewebe mit viel Bacillen vorhanden, die

schnell spärlich werden, während sich die Herde durch hyaline Degeneration der peripheren Zellen und bisweilen Nekrobiose im Zentrum verkleinern. Es ist natürlich nicht richtig, derartige Krankheitsprozesse als tuberöse Lepra ohne, resp. mit spärlichen Bacillen zu bezeichnen; denn Reichtum an solchen ist ja das Charakteristische der tuberösen Form. Brutzer betont, daß diese Effloreszenzen schneller schwinden, als die Tubera.

Auch diese Infiltrate können bis dicht an die Epidermis reichen und ihre Struktur entspricht in allen wesentlichen Punkten der Tuberkulose: Lymphocytäre Elemente und Plasmazellen an der Peripherie der einzelnen Herde, Epithelioid- und typische Langhanssche Riesenzellen, speziell in deren Zentrum, aber auch hier und da in das indifferente Gewebe eingesprengt. Ansätze zu nekrotischen Prozessen sind öfter vorhanden, aber auch wirkliche Koagulationsnekrosen in einer auffallend festen, wolkigen, streifigen und grobfädigen Form sind nicht selten. Auch Reste von elastischen Fasern mit Verkalkung und Eisenimprägnation habe ich (mit P. Rona) dabei beobachtet. Die Differenzen gegenüber der Tuberkulose (schärfere Abgrenzung, mehr strangförmige Anordnung, festere Nekrose, Mißverhältnis zwischen der Infiltration und den Zellen der regressiven Metamorphose [Klingmüller]) sind alle nicht durchgreifend. Am auffallendsten ist die eigentümlich grobfaserige und wolkige Nekrose. An einzelnen Stellen kann man namentlich nach dem Unterhautzellgewebe zu innerhalb dieser Stränge Nerven nachweisen (Klingmüller), und sie scheinen sich in ihrer Ausbreitung vielfach diesen anzuschließen. Diese Massen von tuberkuloidem Granulationsgewebe liegen entweder wesentlich in den obersten Schichten der Cutis oder sie durchsetzen mehr oder weniger massenhaft die gesamte Cutis bis in die Subcutis hinein.

Auch in diesen Formen sind Bacillen vorhanden. Sie sind meist sehr spärlich, nach meinen Erfahrungen meist klein, öfter in Stückchen und Körner zerfallen. Arning und Lewandowsky haben auch in einem meiner Fälle Muchsche Granula nachgewiesen. Die Bacillen finden sich gern gerade innerhalb und am Rande der nekrotischen Herde, seltener in den Riesenzellen; sie sind anscheinend leichter zu konstatieren, als in dem typischen makulösen, rein entzündlichen Gewebe. Tierversuche mit solchem Material sind an zwei meiner Fälle (Tièche) negativ ausgefallen*).

Ich möchte hier hinzufügen, daß es mir in letzter Zeit gelungen ist, augenscheinliche Uebergangsformen zwischen der makulösen nicht spezifisch infiltrierten und der tuberkuloiden Form zu finden, indem in den uncharakteristischen perivaskulären Infiltraten klinisch anscheinend rein erythematöser Herde Epithelioidzellen und einzelne kleine Riesenzellen und selbst kleinste tuberkuloide Knötchen vorhanden waren. Ich habe in einem meiner tuberkuloiden Fälle (Tièche) nach Jahren den vollständigen Rückgang des granulomatösen Gewebes und das Zurückbleiben nur vereinzelter uncharakteristischer Infiltrate konstatiert. Wenn man auf der anderen Seite berücksichtigt, daß es auch vereinzelte „Leprome" mit spärlichen Bacillen gibt, daß Langhanssche Riesenzellen auch in ihnen vorhanden

---

*) In meinem ersten Fall ist ein Tierversuch insofern verunglückt, als das geimpfte Meerschweinchen nach Monaten starb und nicht untersucht weggeworfen worden war. Ein von dem gleichen Fall von Gemy in Algier auf meinen Wunsch geimpftes Meerschweinchen ist an Tuberkulose (?) gestorben (Stallinfektion?). Ich muß hier noch hervorheben, daß einer unserer besten Leprakenner, Lie, betont, daß er nie in der Haut maculo-anästhetischer Lepröser Langhanssche Riesenzellen oder Nekrose gefunden habe. Das ist sehr auffallend, da ich bei meinem sehr geringen Material jetzt schon 4 ausgesprochene Fälle zur Verfügung habe (dazu 1 Uebergangsform, s. ob.). Ob sie in Norwegen vielleicht seltener vorkommen? Meine Fälle stammten aus Algier, Argentinien, Marseille und Panama. Lie betont aber auch, daß er bei tuberöser Lepra aus der Haut Tuberkelbacillen gezüchtet habe, welche sich meist als zum humanen Typus gehörig erwiesen haben, und er führt 2 Fälle (beide mit visceraler Tuberkulose) an. Wenn wir berücksichtigen, daß bei Tuberkulösen Bacillen ja nach den neueren Forschungen viel häufiger im Blut zirkulieren, als wir bisher geglaubt haben, werden wir Lie gewiß zugeben können, daß auch in den Hautlepromen nicht ganz so selten Tuberkel- und Leprabacillen gleichzeitig gefunden werden könnten. Das erklärt aber die tuberkuloide Form in der Haut und in den Nerven noch nicht. Warum ist die letztere speziell bei anästhetischen Fällen gefunden worden? Warum hat sie sich in meinem 2. und 3. Fall und bei Shiota und Frugoni als nicht tierpathogen erwiesen? etc.

sind und daß Leprome und tuberkuloide Herde typische Granulome sind, so kann, wie ich schon hier hervorheben möchte, eine fortlaufende Reihe von histologischen Veränderungen von den rein perivaskulären Entzündungsstreifen bis zum ausgesprochenen Leprom ohne Schwierigkeit konstatiert werden. Prinzipielle Differenzen zwischen den Flecken der anästhetischen Form und den Tubera sind schon lange von den verschiedensten Autoren (Hansen, Babes etc.) geleugnet worden. Blaschko sieht den wesentlichen Unterschied darin, daß bei den tuberösen Formen die tieferen Hautschichten und die Subcutis früh miterkranken, bei der makulösen aber die Wucherung sich flächenhaft ausbreitet. Dabei aber schreitet doch auch die letztere an den Nerven in die Tiefe und bei den tuberkuloiden Formen gibt es alle Uebergänge zwischen flacher und oberflächlicher einer- und massenhafter und tiefer Infiltration andererseits. Es existieren augenscheinlich auch noch andere Formen der Lepra, welche bacillenarm sind, z. B. die papulösen Effloreszenzen, auf die Dohi speziell aufmerksam gemacht hat.

Makroskopisch sind die Leprome auf dem Durchschnitt glänzend weiß bis bräunlichrot und derb, im späteren Entwickelungsstadium bräunlich durchscheinend und weich; die größeren tuberkuloiden Herde durchscheinend und etwas gelblich.

Ehe ich die Haut verlasse, möchte ich noch eine kurze Darstellung der neuesten Unnaschen Anschauungen über die Hautlepra geben.

Nach Unna werden die Bacillen durch eine schleimige Zwischensubstanz, welche teils aus abgestorbenen Massen von Leprabacillen entstanden ist und sich in solche auflösen läßt, teils wirklichen Schleim (Gloea) darstellt, zusammengehalten; sie bilden Globi oder Riesenglobi von ovaler oder kugeliger, resp. kakteenartiger Form, welche Bacillenausgüsse von monströs erweiterten Lymphspalten darstellen. In den Globi kommen nebeneinander tote und lebende Bacillen regellos vor (cf. oben die Thymen-Viktoriablau-Safranin-Methode). Die „Globuli“ entstehen durch eine besondere Art der Gloeabildung, wobei sich kugelige Bacillenhaufen in unfärbbare, mit Bacillen „tapetenartig“ bedeckte Schleimkugeln verwandeln. Einzelne Bacillen, Haufen und Globi finden sich (z. B. im leprösen Nasenschleim) „eingeklemmt“ und „eingedrückt“ in Kerne. „Leprazellen“ hat Unna auch im Nasensekret nicht gefunden. Die Seltenheit der Bacilleninvasion der Schweiß- und Talgdrüsen und der Muskeln erklärt er durch ihren Gehalt an Fettsäuren. Auf dem Wege der Haarfollikel können die Bacillen selten an die Oberfläche treten. „Die sensiblen Nerven sind der Lieblingsnährboden der Bacillen“. Die Proliferation der Bacillen in dem Lymphspaltensystem der Haut hat im allgemeinen eine „spongioplastische Hypertrophie“ der Bindegewebszellen zur Folge, die zur Bildung der Gefäßstränge und zur dichten Umhüllung der Bacillenhaufen führt. Es entstehen bei geringerer reaktiver Wucherung des Bindegewebes langgestreckte dichte wurstförmige Bacillenklumpen, „gedrehte und verästelte Formen von bacillären Lymphbahninfarkten“. Das Gewebe ist reich an sauren Kernen. Die „Neurolepride“ sind nach der jetzigen Auffassung Unnas „strangförmig die Cutis durchsetzende baumförmig verästelte Leprome“; sie schließen sich dem Gefäßbaum der Haut an, da sie durch Embolisation der Blutgefäße entstehen. Sie setzen sich hauptsächlich aus einem nicht scharf nach Zellgrenzen abgeteilten „protoplasmatischen Netz“, einem Syncytium mit zahlreichen dunkel und hell gefärbten Kernen (Hypertrophie des Spongioplasmas) mit Plasmazellen und Bacillen in Gruppen und Klumpen zusammen.

Statt und neben der Globusbildung gibt es auch eine mehr oder minder vollständige Ausfüllung aller Lymphspalten mit Bacillen, ohne daß stärkere Verschleimung eintritt. In selteneren tumorartigen Knotenformen kommt es zu einer „Symbiose des Bacillus und des Protoplasmas“, welche aber von den Leprazellen der anderen Autoren ganz verschieden sein soll. Es handelt sich um „halbkugelförmige Riesenplasmazellen“, welche Globi oder Riesenglobi umwachsen oder ihnen kappenartig aufsitzen, auch um lose Bacillen in „Lymphseen“, deren Endothel sich zu syncytiumartigen Protoplasmaklumpen entwickeln kann.

In bezug auf das Verhalten der Bacillen zu der Thymen-Viktoriablau-Safraninmethode betont Unna, daß die jüngsten Neurolepride nur viktoriablaue, d. h. also nach ihm lebend in den Alkohol gebrachte Bacillen enthalten. In den älteren Neurolepriden können alle Bacillen safraningefärbt (tot) sein, oder es können beide Stadien der Bacillen in unregelmäßigem Wechsel vorkommen. Die Bilder der Neurolepride können noch durch „Reembolisation“ kompliziert werden. Die Globuli, welche durch Verschleimung von losen kugeligen Bacillenhaufen entstehen, haben die Leprazellen vorgetäuscht. Der Mangel an Proto-

plasmafärbung um die relativ spärlichen Kerne und die regellose Ausbreitung der Bacillenherde unabhängig von den Kernen sprechen dafür, daß die anscheinenden Leprazellen nur durch „Juxtaposition“ von Kernen und Globuli zustande kommen. Die früher für bacillenlos gehaltenen Neurolepride können noch einige wenige abgestorbene Bacillen aufweisen; sie sind also, wenn man keine Bacillen in ihnen findet, nur wegen des Absterbens dieser bacillenlos. Die bacillenfreien Neurolepride sind häufig mit bacillenreichen Lepromen der Subcutis kombiniert. —

Daß die Bacillen fast ausschließlich in den Zellen liegen, wie besonders Hansen behauptet hat, kann jetzt ebenso wenig aufrecht erhalten werden wie Unna auf seiner Auffassung beharrt hat, daß sie nie in Zellen liegen. Sie können auch meiner Ueberzeugung nach unzweifelhaft in den Lymphspalten und -gefäßen, ebenso wie in den Blutgefäßen frei vorkommen. Selbst Neisser, der die Unnasche Anschauung am schärfsten bekämpft hat, hat (I. Lepra-Konferenz, I, 1) erklärt, daß die Bacillen frei oder intracellulär in die Lymphgefäße gelangen, sich dort rapid vermehren und sehr bald von den Zellen aufgenommen werden. Gewiß aber kann man meines Erachtens auch den jüngsten Unnaschen Standpunkt nicht konzedieren, daß sie nur in riesenzellenartigen Bildungen vorkommen. Sie sind auch in einkernigen, am meisten dem Typus der epithelioiden Zellen entsprechenden Zellen zu finden. Ich möchte nur noch erwähnen, daß der intracelluläre Sitz der Bacillen speziell von Babes, Baumgarten, Buchholz, Campana, Doutrelepont, Finger, Fraser Gurd, Hansen, Joseph, Lie, Mantegazza, Marchoux & Bourret, Neisser, Beaven Rake, Rikli, Schäffer, Storch, Touton, Uhlenhuth und Westphal vertreten worden ist, während sich für Unnas Standpunkt vor allem Audry, Bergengrün & Gerich (speziell im Larynx), v. Bergmann, Chassiotis, Favrat & Christmann, E. Fränkel, Herman, Kanthack, Kellogg, Kühne (Lymphgefäße der Nerven), Sticker mehr oder weniger ausgesprochen haben. Doch ist der Standpunkt bei fast allen Autoren nicht mehr so ausschließlich wie früher, und viele haben, wie ich, Bacillen inner- und außerhalb der Zellen gefunden (z. B. Buchholtz, Dohi, Glück, Lubarsch, Musehold, Pernet, Sakurane, Sawtschenko, Sokolowsky, Wynne).

Die Bacillen liegen übrigens nicht bloß in den eigentlichen Leprazellen, sondern auch in Epithel- (selbst in verhornten, Herman) und in Ganglienzellen (Sudakewitsch, Babes, Uhlenhuth), in Endothelien, in den sternförmigen Zellen der Sehnen (Wnukow), in den Leberzellen (Rikli), in den Knochenzellen (Sawtschenko) etc.

Für die Lagerung in den Lymphspalten und -gefäßen ist speziell auch das Vorkommen von langgestreckten und verzweigten Bacillenzügen geltend gemacht worden. Dagegen wendet Gurd ein, daß in den durch Inzision nach Kompression gewonnenen Präparaten das Protoplasma der Zellen zerstört ist, und daß die Bacillen aus einer Zelle in die andere überwachsen, wie auch die Vakuolen benachbarter Zellen sich vereinigen können, so daß auf diese Weise die langen Züge der Bacillen zu erklären wären. Er hat nie Bacillen in wirklich gut abgesetzten endothelbekleideten Lymphräumen und -gefäßen gesehen. Trugbilder kommen nach ihm auch dadurch zustande, daß in den Riesenzellen die Kerne ganz an die Wand gedrückt und abgeplattet werden, und daß die bacillenhaltigen Elemente, wie schon Schäffer hervorgehoben hatte, so groß sein können, daß sie durch eine Anzahl von Schnitten verfolgt und in einzelnen Schnitten natürlich auch kernfrei gefunden werden können.

Was die Nerven angeht, so müssen wir auch bei diesen die tuberöse und die maculo-anästhetische Form auseinanderhalten. Schon in der Haut machen sich die Unterschiede geltend, indem bei den tuberösen Fällen die Bacillen in großen Mengen auch die Nerven erfüllen und diese mehr oder weniger verändern können (z. B. jüngst Askanazy), während sie bei den typischen Maculae der maculo-anästhetischen Formen in den Hautnerven nur selten gefunden sind. Bei den Nerven der tuberösen Fälle zeigt sich im allgemeinen lange Zeit hindurch eine große Toleranz der Nervensubstanz gegen die Lepromwucherung. Die Bacillen finden sich auch in makroskopisch unveränderten Nerven (z. B. Doutrelepont & Wolters, Uhlenhuth & Westphal) intra- und extracellulär (auch in wirklichen Globi, z. B. Lie), um die Gefäße zwischen den Nervenfasern, in den Zellen der Schwannschen Scheide, nach Kühne in langen Zügen in den Lymphspalten, nach Lie in sehr langen Spindelzellen und in den Nervenröhren. Ganz allmählich kommt es zu einer Degeneration einzelner Achsenzylinder, die sich aber auch wieder regenerieren können, schließlich auch zu vollständiger Zerstörung. Gelegentlich wird die Fortsetzung der lepromatösen Infiltration von den Hautnerven in die Stämme betont (auch die lepröse Infiltration der Epiglottis stand in Beziehung zu einer leprösen Erkrankung eines

Zweiges des N. laryngeus, ASKANAZY). Bei der Nervenlepra handelt es sich um eine Atrophie der markhaltigen Fasern, um interstitielle, parenchymatöse und perineuritische Veränderungen der Nerven mit (im Beginn) starker Randzelleninfiltration, mit tiefgreifenden Gefäßalterationen, die mit oder ohne makroskopische Veränderungen zu Sklerose mit Verkalkungen (LIE) führen. Die Nerven sind schon in der Haut ganz sklerotisch (WOIT, JEANSELME, KLINGMÜLLER, DACCO). Die starke Verdickung an den Prädilektionsstellen wird seit HANSEN vielfach auf nicht-spezifische, traumatische etc. Momente zurückgeführt.

Bacillen sind in den Nerven bei maculo-anästhetischer Lepra meist spärlich gefunden worden von ARNING, BABES, BLASCHKO, GLÜCK, JEANSELME, KLINGMÜLLER, LIE, LOEB, MARESTANG & COMBENALE, PITRES & SABRAZÈS, SAMGIN, USTIMOW, VIOTTI, WOIT u. a., nach LIE aber nicht bis in die Plexus.

Bei nicht tuberösen, speziell auch bei rein anästhetischen Formen (ohne Hauteffloreszenzen) sind tuberkuloide Bilder mit mehr oder weniger massigen Nekrosen, auch mit Verkalkungen (MARESTANG & COMBENALE) mit geschichteten Körperchen in den Riesenzellen (wie bei der Haut, SHIOTA), ja selbst umfangreichen Erweichungen, die sich schon klinisch als Abszesse manifestierten, und mit einzelnen Bacillen gefunden worden (ARNING, CRAMER, GLÜCK, PAUL, SHIOTA, THOMPSON). Gegen die tuberkulöse Natur dieser Veränderungen sprechen, abgesehen von der Seltenheit (?) isolierter Nerventuberkulose, die negativen Inokulationsresultate SHIOTAs, nach dessen Beobachtungen diese Form wenigstens in Japan keineswegs sehr selten zu sein scheint. Ich rechne hierher auch den Fall FRUGONIS, in welchem dieser eine lokale Kombination von Lues und Lepra im Nerven anzunehmen geneigt ist (auch da Erweichung im Nerven, tuberkuloides Gewebe, negative Tierversuche). Ferner auch den ersten Fall MAZZAS, den dieser als benignes Sarkoid BOECKS diagnostizierte und den ich für eine tuberkuloide Lepra mit charakteristischen Haut- und Nervenänderungen halten muß.

Was die Ausbreitung der leprösen Prozesse in den Nerven angeht, so haben zuerst DANIELSSEN & BOECK, SCHULTZE, v. SUSS, LEEGARD auf Grund klinischer Erwägungen, dann GERLACH und DEHIO auf Grund der histologischen Untersuchungen des ersteren behauptet, daß die Nervenveränderung von der Hauterkrankung ausgeht, als Degeneration allmählich nach aufwärts steigt, daß aber auch entzündliche Veränderungen von der Haut nach oben fortschreiten, sich dann auf die ganzen Stämme ausbreiten, und daß von diesen auch absteigende Degenerationen, wohl aber auch zentrifugal fortschreitende wirklich lepröse Prozesse ausgehen. LIE glaubt, die Prädilektionsstellen der Bacillen in den feinen Hautnerven um die Schweiß- und Talgdrüsen nachgewiesen zu haben. Die Darstellung GERLACH-DEHIOS ist von WOIT, BLASCHKO, KLINGMÜLLER u. a. bestätigt worden; sie erklärt, wenn auch nicht alles, so doch viel von den Nervenerscheinungen der anästhetischen Lepra. Daß es auch anästhetische Formen ohne Hautläsionen gibt, spricht nicht, wie LIE meint, gegen die Allgemeingültigkeit dieser Auffassung, da die Hautveränderungen ja auch nur histologische zu sein brauchen (s. ob.). Auffallend bleibt die häufige Symmetrie der Anästhesien im Gegensatz zu der meist unregelmäßigen Lokalisation der Flecke und das häufige Fehlen der ersteren am Rumpf (cf. NONNE). Manche Autoren, z. B. BABES, geben an, daß manchmal in den Nervenstämmen auch ältere Prozesse zu finden sind, als an der Peripherie.

Ich schließe hier gleich die Befunde am zentralen Nervensystem an.

Bei der tuberösen Lepra wurden im Rückenmark und im Gehirn von einer ganzen Anzahl von Autoren (BABES, CHASSIOTIS, COTELLA & STANZIALE, KALINDERO, LIE, STAHLBERG etc.) Bacillen nachgewiesen (von anderen auch vermißt), und zwar in sehr verschiedenen Teilen. Die histologischen Veränderungen werden meist als unbedeutend angegeben. UHLENHUTH & WESTPHAL sahen Bacillen selbst in ganz unveränderten Ganglienzellen des Rückenmarks (Vorderhörner), der Spinalganglien und des Gehirns (PURKINJEsche Zellen).

Bei der Nervenlepra wurde das Gehirn meist frei gefunden. Auch im Rückenmark haben die meisten Autoren keine Bacillen konstatiert (GRANCHER, HANSEN, HILLIS, LEYDEN, LOOFT, NEISSER, WOIT etc.).

Die von einzelnen (z. B. BABES) erhobenen positiven Befunde sind unsicher, weil es fraglich ist, ob es sich wirklich um rein maculo-anästhetische Formen gehandelt hat (cf. z. B. LIE). Auch die Bacillenbefunde bei Syringomyelie (PESTANA & BETTENCOURT) sind dubiös; ebenso die im Zentralnervensystem von CHARRIN und VAILLARD gesehenen „toxischen Läsionen“ mit Zell- und Faserdegeneration, und mit kleinen Hämorrhagien, in denen nach THIROUX Bacillen vorkommen sollen.

Die pathologisch-anatomischen Befunde am Rückenmark bei Nervenlepra sind — kurz nach NONNE zusammengefaßt — die folgenden: Veränderungen an den GOLLschen Strängen, an den großen Zellen der grauen Vorderhörner (BABES), Sklerose in den GOLLschen und BURDACHschen Strängen (SAMGIN), Gefäßwucherungen, Degenerationen an den Ganglienzellen der Vorder- und Hinterhörner (WOIT u. a.), Verminderung der Zahl, Chromatolyse, Kern- und Achsenzylinderfortsatz-Veränderungen in den Vorderhörnern, Sklerose der Hinterstränge, Degeneration in den Seitensträngen und TÜRKschen Bündeln, bilaterale Sklerose der Seitenstränge (LOOFT, WOIT, JEANSELME, PIERRE, MARIE und SÉE). Wesentlich auf die Hinterstränge beschränken sich (nach LIE für die Lepra typische) Veränderungen, die „den Charakter der exogenen Erkrankung, d. h. der von den sensiblen Wurzeln aus spinalwärts fortgeschrittenen Degeneration" tragen. Weitere Befunde liegen von LESAGE & THIERCELIN, SAMGIN, KALINDERO u. a. vor (mikroskopisch starker Schwund der Nervenfasern im Cervicodorsalmark etc.).

In den Spinalganglien und im Ganglion Gasseri fanden Bacillen bei gemischter Lepra: SUDAKEWITSCH (in den Ganglienzellen in größerer Zahl das Pigment „aufzehrend" und zu Vakuolen führend, ähnlich STAHLBERG, ferner WNUKOW, UHLENHUTH und WESTPHAL), bei nervöser (rein?) BABES & KALINDERO und LIE; andere vermißten sie; LIE, SAMGIN und LOOFT sahen stärkere, andere (JEANSELME, MARIE, SÉE, WOIT) schwache histologische Veränderungen (abnorme Pigmentierung, Tigrolyse etc., LIE).

Die Meningen sind eigentlich nur von DANIELSSEN & BOECK verändert gefunden worden; ihre Angaben sind kaum mehr zu verwerten (NONNE). In der Pia konstatierten DOUTRELEPONT & WOLTERS bei tuberöser Lepra Bacillen, in der Dura der Hypophyse und in dieser selbst BRUTZER.

In der Cerebrospinalflüssigkeit sind die Bacillen von EMILE-WEIL & TANON, von JEANSELME & MILIAN vermißt worden. DE BEURMANN & GUY LAROCHE haben eine lokalisierte Meningitis bei akuter generalisierter Lepra mit zahlreichen Bacillen im Exsudat konstatiert (negative Tierversuche!). Lymphocytose scheint zu fehlen (JEANSELME, BOURRET).

Die Frage nach den Beziehungen der Syringomyelie und der Lepra ist — von der Klinik abgesehen — auch pathologisch-anatomisch erörtert worden. Soweit ich sehe, besteht noch immer NONNEs Ansicht zu Recht, daß nur ein Fall nachgewiesen ist, in dem wirklich neben Lepra (tuberosa) eine sichere Syringomyelia cervicalis bestand (GERBER-MATZENAUER). Da aber auch hier Bacillen im Rückenmark nicht gefunden wurden, darf vorläufig noch nicht behauptet werden, daß die Lepra wirklich zu einer Syringomyelie führen kann, natürlich noch weniger, daß die Syringomyelie immer leprös ist, wenn auch bei als Syringomyelia oder Morvan diagnostizierten Prozessen Leprabacillen gefunden worden sind (z. B. PITRES, CALDERONE) und selbst im Inhalt von Syringomyeliehöhlen PESTANA & BETTENCOURT, SOUZA & DANIELSSEN Bacillen nachgewiesen haben sollen (nicht aber in Schnitten).

In den Muskeln sind wenig spezifische Prozesse bekannt. G. & J. E. HAYGAN fanden ebenso wie HANSEN & LOOFT nur unspezifische Veränderungen (Kernvermehrung des Perimysium internum, Verdickung und schließlich vollständigen Schwund der Muskelfasern durch Druckatrophie). Unspezifisch sind wohl auch die von v. RECKLINGHAUSEN beschriebenen Degenerationen (weiße Streifen etc.), trotzdem FUJINAMI in körnig zerfallenen Muskelfasern einzelne Bacillen fand. Zwischen und selbst in den Muskelfasern wurden Bacillen in der Zunge (RIKLI, DOUTRELEPONT & WOLTERS) und sogar im Herzen (UHLENHUTH & WESTPHAL) gesehen. LIE & LOOFT u. a. haben sie in den Muskeln vermißt. Hyaline Entartung, riesenzellenartige Bildungen, Bacilleninvasionen sollen nach BABES & WNUKOW nicht selten sein. Letzterer hat Bacillen auch in den Sehnen gefunden.

Die Knochen sind entweder nekrotisch — ohne spezifische Veränderungen — oder sie weisen eine Atrophie auf, bald als Folge der Nervenaffektion („trophoneurotisch"), bald durch Inaktivität. Entzündlich hypertrophische Prozesse (entsprechend der Lepra tuberosa) sollen den atrophischen, nekrotisierenden und degenerativen vorangehen (HIRSCHBERG & BIEHLER). Auf trophische Störungen weisen auch die Aufhellungen im Röntgenbilde hin (DE LA CAMP, DEYCKE u. a.).

Bei den „Amputationen" handelt es sich entweder um eine Folge der Sensibilitätsstörung oder es können auch lepröse Gefäßveränderungen und in Narbenbildung übergehendes lepröses Gewebe die Abschnürung bedingen (BABES).

Doch sind auch Bacillen in den HAVERSschen Kanälen und Lepraknoten in der Knochensubstanz gefunden worden (SAWTSCHENKO, DOUTRELEPONT &

WOLTERS, HIRSCHBERG & BIEHLER etc.). Im Knochenmark hat BABES Bacillen in Myeloplaxen und vielleicht auch in Hämatoblasten gesehen. Auch UHLENHUTH & WESTPHAL konstatierten (im Gegensatz zu HANSEN) zahlreiche Bacillen im Knochenmark, HALLOPEAU in Exostosen und Periostosen, während sie DE LA CAMP bei akuter Periostitis vermißt hat. Die Gelenke können hämorrhagisch entzündet (THOMA) oder hydropisch (aber auch tuberkulös [HANSEN & LOOFT]) oder, speziell bei der Nervenform, durch Anschwellung und Schlaffheit der Gelenkkapsel, durch Atrophie oder Periostitis ossificans der Knochenenden (HEIBERG) den tabischen Arthropathien oder auch der Arthritis deformans ähnlich sein (HARBITZ).

Die Knorpel der Nase, der Ohrmuscheln und des Kehlkopfes können leprös durchwuchert werden. Bacillen fand NEISSER schon bei seinen ersten Untersuchungen selbst in Form von Globi neben den Kernen der Knorpelzellen. Bei der Lepra der Nasen-, Mund-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut und des Auges ist vom histologischen Standpunkt aus dem bei der Haut Gesagten kaum etwas hinzuzufügen. An den Schleimhäuten sind die leprösen Wucherungen vielfach oberflächlich; die Bacillen liegen relativ oft extracellulär in großen Haufen und Strängen (speziell im Kehlkopf), invadieren auch häufiger als an der Haut das Epithel.

Die Lymphdrüsen sind bei der tuberösen Form meist geschwollen, mit gelber bis gelbbräunlicher Verfärbung (Blutpigment) der Ampullen und Markstränge und Verdickung der Kapsel (HANSEN). In allen diesen Organen kommen auch typische Globi vor. Speziell in den Follikeln der Lymphdrüsen kann man die Entwickelung der vakuolisierten Leprazellen bis zur Bildung von Riesenzellen gut verfolgen (BABES). Später kommt es zu Sklerosierung, hyaliner Entartung und Verkalkung.

Bei der maculo-anästhetischen Lepra sind die Lymphdrüsen weniger verändert, gelegentlich aber auch nach dem Verschwinden der Flecke noch deutlich leprös (HANSEN). Man findet nur selten Bacillen (v. HOUTUM).

Die Lepra der Augen entsteht — abgesehen vielleicht von der Erkrankung der Conjunctiva und der ihr folgenden Veränderungen — augenscheinlich wesentlich auf hämatogenem Wege; doch ist auch immer wieder einmal die exogene Entstehung behauptet worden (z. B. CALDERARO). Auch in makroskopisch normalen Augen sind Bacillen gefunden worden (FRANKE & DELBANCO, GREEFF) speziell an der Iriswurzel und im Kammerwinkel. Bei den vorgeschrittenen Fällen liegen Bacillen und charakteristische lepröse Veränderungen in der Conjunctiva, Sclera, Cornea, Iris, dem Corpus ciliare, den Ciliarnerven, dem vorderen Teil der Chorioidea. In den hinteren Teilen der Augen sind Bacillen nicht oder nur spärlich vorhanden (BORTHEN & LIE, DOUTRELEPONT & WOLTERS, JEANSELME & MORAX u. a.). Die histologischen Veränderungen entsprechen im wesentlichen denen in anderen leprösen Organen.

Bei den eigentlich sogenannten visceralen Formen in Lunge, Leber, Milz und Darm sind bei der tuberösen Lepra unzweifelhaft lepröse Prozesse in großer Zahl nachgewiesen, welche histologisch der tuberösen Hautlepra analog sind. Bei den reinen maculo-anästhetischen Formen sind nachgewiesenermaßen spezifische Veränderungen der inneren Organe jedenfalls selten beobachtet. Es steht dahin, ob nicht durch genauere histologische Untersuchung doch noch solche zu finden wären.

Die Milz ist bei fortgeschrittener tuberöser Lepra wohl immer (REISSNER), aber auch bei Nervenlepra gelegentlich (BIEHLER) erkrankt, makroskopisch oft wenig verändert, vergrößert, weich oder auch verhärtet, mit kleinen weißen dichtstehenden Punkten und Streifen oder auch mit größeren, weißlichen oder gelblichen Knoten durchsetzt. Mikroskopisch finden sich lepröse Infiltrationen an den Gefäßen, den Trabekeln folgend, in den Sternzellen des Reticulums (RIKLI), in den Follikeln (massenhaft Bacillen in Bündeln, JOSEPH) und disseminiert in typischen Leprazellen und Globis. Daneben Atrophie der Follikel, Sklerose, Amyloid.

Auch die Leber ist meist, selbst bei makroskopisch normalem Aussehen, von Bacillen invadiert. Sie kann derb und geschwollen sein und gelbe und weiße Streifen und Punkte enthalten. Die Bacillen finden sich in rund- oder großzelligen interstitiellen Infiltraten, in den Blutkapillaren, aus deren bacillenhaltigen Endothelien Leprome hervorzugehen scheinen (SCHÄFFER), wohl auch in Lymphgefäßen (MUSEHOLD), gelegentlich auch in den Leberzellen (DOUTRELEPONT & WOLTERS, MUSEHOLD, RIKLI, UHLENHUTH & WESTPHAL, nicht aber STORCH) und selbst in Abszessen (ARNING). Dabei Gallengangswucherung, Atrophie der Leberzellen, Amyloid. Auch hypertrophische und

atrophische „Cirrhose der Leber“ mit massenhaft Bacillen im akuten Stadium, mit fehlenden oder sehr spärlichen nach dem Abklingen des Prozesses ist beschrieben worden (Neisser, Cornil, de Beurmann, Gougerot & Laroche, Vincent, Sugai).

Die Lymphdrüsen am Hilus von Milz und Leber können leprös verändert sein (Hansen).

Strittig sind die Befunde am Darm. Während früher Darmlepra von Hansen & Looft u. a. geleugnet wurde (auch weil die Mesenterialdrüsen nicht leprös wurden, was aber in Widerspruch zu Befunden von Doutrelepont & Wolters und Schäffer steht; der analoge Gegensatz ist auch für die Bronchialdrüsen vorhanden) haben Doutrelepont & Wolters, Philippson, Arning, Schäffer, Babes, v. Reissner, Schwimmer neben tuberkulösen Geschwüren typisch lepröse Infiltrationen und Knoten, resp. Erosionen und Ulzerationen beschrieben.

In den Nieren sind charakteristische lepröse Prozesse anscheinend selten. Azevedo, Babes, Brutzer, de la Camp, Cornil, Doutrelepont & Wolters, Havelburg, Hedenius [?], Jeanselme, Lie, Nonne, Beaven Rake, Schäffer, Sokolowsky, Sugai, Wynne haben Bacillen auch in den anscheinend ganz oder fast gesunden Organen gefunden. Parenchymatöse und interstitielle Nephritiden und Amyloid aber sind sehr häufig. Gelegentlich wurden Bacillen darin nachgewiesen (Uhlenhuth & Westphal).

Auch im normalen oder weniger veränderten Pankreas wurden einzelne Bacillen im Stroma gesehen (Babes, Schäffer, Uhlenhuth & Westphal), ebenso in den Nebennieren (Babes, Lie) und in den Speicheldrüsen (Sugai).

Sehr häufig sind unzweifelhaft Veränderungen der Geschlechtsorgane beim Mann. Die Hoden und weiterhin die Nebenhoden sind bei der tuberösen Form fast immer bacillenhaltig, ziemlich oft auch bei Lepra nervorum (Sugai). Die zunächst interstitiellen Veränderungen gehen auf die spezifischen Elemente über und Bacillenhaufen können die Drüsenepithelien, die Samenkanälchen und die Gefäße erfüllen. Auch in den Ovarien sind makroskopisch und mikroskopisch lepröse Prozesse mit Bacillen (Oophoritis chronica leprosa) vorhanden (Arning, Babes, Sokolowsky, Glück und Wodynsky etc.), aber doch wohl seltener als in den Hoden (Sugai).

Die Mammae können bei der tuberösen Lepra invadiert sein; spezifische Infiltrationen können sich bis in die Tiefe erstrecken. Babes hat Bacillen selbst in den Drüsenzellen gesehen.

Die Lungen können unzweifelhaft rein leprös erkrankt sein. Wie oft sie es sind, ist nicht näher bekannt. Sie können makroskopisch normal sein und (z. B. Rikli, Babes & Moscu, Uhlenhuth & Westphal, Sugai) trotzdem Bacillen enthalten; es können aber auch peribronchiale, käsige Erweichungsherde, Bronchitiden und gangränöse Bronchialkavernen lepröser Natur vorhanden sein, bei denen Babes „Bakterienassoziationen“ eine wesentliche Rolle zuschreibt. Bonome und Doutrelepont & Wolters sahen mikroskopische typisch lepröse Herde in dem interalveolären, interlobulären und peribronchialen Bindegewebe, die sich nach der Zusammenfassung Jeanselmes von der chronischen Tuberkulose und Bronchopneumonie mit Cirrhose unterscheiden: 1) durch die Abwesenheit käsiger Zerstörung (höchstens gibt es hyaline Degeneration), 2) durch das Vorhandensein Virchowscher Zellen, 3) durch die Reichlichkeit der Bacillen und ihre Gruppierung in Zooglöen, 4) durch den negativen Ausfall der Tierexperimente (z. B. Traina).

Auf der anderen Seite ist es unzweifelhaft, daß die Leprösen oft an Tuberkulose und zwar speziell der Lungen erkranken.

Zu besonderen Diskussionen hat die Frage der Unterscheidung der Tuberkulose und der Lepra der inneren Organe Anlaß gegeben. Solange es als ein Axiom galt, daß die Lepra histologisch tuberkelartige Bildungen nicht bedingen kann, daß speziell die Langhansschen Riesenzellen bei ihr nicht vorkommen, schien es klar, daß überall, wo man solche Dinge fand, Lepra auszuschließen und Tuberkulose als nachgewiesen anzusehen sei. Aber es war speziell bei dem Sektionsmaterial schon Danielssen, besonders aber Arning und z. B. auch Virchow aufgefallen, daß die anscheinend tuberkulösen Veränderungen der Leprösen makroskopisch so viel mehr der Perlsucht des Rindes als der Tuberkulose des Menschen ähnelten. Trotzdem versuchte man sie als tuberkulös zu deuten und mußte dabei zu Hilfshypothesen seine Zuflucht nehmen, wie, daß auf dem leprösen Terrain die Tuberkulose sich in eigenartiger Weise entwickele, daß die Lepra wahrscheinlicherweise unter gewissen (?) Umständen nicht ohne Einfluß auf die Tuberkelbacillen und ihr Gedeihen in diesen (inneren) Organen

sei (Lie). Sugai glaubt, daß bei gleichzeitiger Tuberkulose und Lepra der Lymphdrüsen die erstere unterdrückt werde. Auch besonders akuter Verlauf der Tuberkulose ist bei Lepra beobachtet worden (Legendre). Seitdem wir wissen, daß in Haut und Nerven tuberkuloide Bildungen vorkommen, welche augenscheinlich rein lepröser Natur sind, muß natürlich die Frage aufgeworfen werden, ob viscerale Veränderungen, welche histologisch tuberkuloid sind, nicht auch rein leprös sein können. Mit den tinktoriellen Differenzierungsmethoden der Tuberkel- und Leprabacillen (s. oben) ist diese Frage nicht zu entscheiden. Wo massenhaft Bacillen in der für Lepra typischen Lagerung vorkommen (cf. Spiegel), kann man an ihrer leprösen Natur wenig zweifeln, da analoge Formen bei der Tuberkulose kaum vorkommen. Speziell die Befunde Riklis, vor allem aber die eingehenden Untersuchungen Schäffers an Arnings Sektionsmaterial haben ergeben, daß die weißgelblichen Knoten in der Milz, in der Leber, in den Nieren, in den mesenterialen und bronchialen Lymphdrüsen, die polypösen Wucherungen auf dem Peritoneum und dem Pankreas, die Ulzerationen im Darm, einzelne käsige Pneumonien mit Kavernen neben charakteristischen tuberösleprösen Veränderungen eigentümlich wolkige, fädige und grobkörnige Nekrosen (cf. die tuberkuloiden Veränderungen in der Haut) mit epithelioiden und Riesenzellen und spärlichen Bacillen aufweisen. Diese Herde liegen oft unvermittelt in typisch leprösem Material. Auch Schäffer hat sich mit Rücksicht auf die tuberkuloiden Veränderungen in Haut und Nerven meiner Vermutung zugewendet, diese visceralen Läsionen als leprös aufzufassen; aber er betont mit Recht, daß die definitive Entscheidung dem Tierexperiment vorbehalten bleiben muß. Lie hat die knotigen Veränderungen in den inneren Organen, wenngleich viel seltener, auch bei maculo-, resp. rein anästhetischer Lepra gefunden. Auch das wäre zu verstehen, wenn wir (s. unten bei allgemeiner Pathologie) annehmen, daß die tuberkuloiden Prozesse der Haut und dann auch der Viscera den makulösen rein anästhetischen vorangehen können — die Haut kann dann dieses Stadium schon überwunden haben.

Die Kombination von Lepra und Tuberkulose in den Lungen, ferner in den Tonsillen und in der Milz ist in einzelnen Fällen durch den histologisch typisch leprösen Befund auf der einen Seite, das gelungene Tierexperiment auf der anderen Seite anscheinend erwiesen (Rake, Damaschin, Philippson etc.). Lungentuberkulose bei Lepra ist durch den Tierversuch wiederholt nachgewiesen worden (Babes, Krause etc.). Auch im Sputum kann man Lepra- und Tuberkelbacillen differenzieren (Babes). Lie hat aber auch aus der Milz eines tuberösen Falles, in welcher grauweiße Tuberkel vorhanden waren, einen Bacillus „mit den gewöhnlichen Charakteren des Tuberkelbacillus" gezüchtet. Bei demselben Patienten waren aus erweichten Halslymphdrüsen intra vitam Kulturen gelungen, die im Meerschweinchenversuch einem wenig virulenten Menschentuberkulosebacillus glichen.

Endlich muß noch betont werden, daß neben einzelnen leprösen Erkrankungen der serösen Häute auch eine „Polysérite lépreuse" (Perihepatis, Perisplenitis, Pleuritis und Meningitis) beschrieben worden ist (de Beurmann, Vaucher und Laroche).

Während innerhalb der Leprome und in ihrer nächsten Umgebung Bacillen in der Wand und selbst im Lumen der kleinen Blutgefäße vorkommen und frische, besonders endotheliale Läsionen in jungen Lepromen vielfach zu finden sind (Gougerot), sind außerhalb der erkrankten Partien speziell Periphlebitis mit konsekutiver Endophlebitis oder auch primäre Endophlebitis mit Beteiligung der Vasa vasorum an den größeren Gefäßen nach den Befunden von Danielssen & Boeck, Joelsohn & Glück häufig zu konstatieren. Auch Endo- und Periarteriitiden (Poncet de Cluny, Meoni & Alvacado), Erkrankungen der Media der Koronararterien (Campana) sind nachgewiesen worden. Uhlenhuth & Westphal sahen einzelne Bacillen in den Endothelien der großen Gefäße. Auch in Organen ohne lepröse Veränderungen gibt es Bacillen enthaltende Gefäße (z. B in den Glomerulis der Niere, de Beurmann). Im strömenden Blut sind früher Bacillen meist vermißt (Arning, Banti, Brutzer, Ferrari, Fursow, Gaucher, Hansen, Hillairet, Majocchi, Melle, Neisser, Pellizari, v. Reissner etc.) oder nur sehr selten und speziell nur bei fieberhaften Eruptionen (Azzarollo, Babes, Dacco, Dominici & Jeanselme, Doutrelepont & Wolters, Köbner, Leloir, Müller, Thoma [Leberkapillaren]) und in der Agone (Babes) gefunden worden, gelegentlich in sehr großen Massen (Gougerot).

In neuerer Zeit wurden aber Bacillen (in Analogie zur Tuberkulose) auch außerhalb der akuten Schübe konstatiert (de Beurmann, Vaucher

& Guy, Frese, Gravagna, Glück, Jaja, Laroche, Osashi [in 80 Proz. der tuberösen und 20 Proz. der Nervenfälle, nach Essigsäure-Antiformin-Behandlung], Petrini, Römer, Stephan & Kuznitzky, Sticker [bei anämischen Patienten], Takasawa [unter 31 Fällen 12mal], Thoma, Trus [selbst bei „Morvanscher Krankheit"], Wolff, Crow [in 15 von 16 Fällen nach der Methode Rosenbergers für den Nachweis der Tuberkelbacillen im Blut]). Selbstverständlich kann man bei diesen positiven Befunden annehmen, daß es sich doch um kleine fieberlose, sich klinisch nicht manifestierende Schübe handelt (Gougerot). Auch bei der Nervenform sind nicht bloß in den Endothelien der Gefäße (Klingmüller), sondern auch im Blut (im Gegensatz zu anderen Autoren) Bacillen einzelne Male gesehen worden (Babes, Mendes da Costa, Leloir, Petrini, Stephan & Kuznitzky etc.), doch ist es nicht immer sicher, daß es sich dabei um reine Nervenfälle gehandelt hat. Speziell auch nach bestimmten Medikamenten (Jodkali [Klingmüller, Wolff], Tuberkulin [Doutrelepont] oder bei anderen Krankheiten, z. B. Erysipel? [Marchoux & Bourret]) wurden Bacillen im Blut nachgewiesen. Sie finden sich teils innerhalb von Blutzellen (zerfallenden Leukocyten), teils frei isoliert und in Haufen, z. T. globusähnlich (Gougerot), vielfach kurz und dick, homogen oder granuliert; in polynukleären Leukocyten sollen sie seltener sein, als in den großen Mononukleären, aber selbst in roten Blutkörperchen vorkommen (Ohashi).

Die früher vielfach gemachte Annahme, daß die Bacillen nur aus der Haut dem Blute beigemischt werden, muß auf Grund der zahlreichen neueren Befunde wohl fallen gelassen werden, so sehr auch zugegeben werden muß, daß nur die unter besonderen Kautelen (aus den Venen) entnommenen Blutproben beweisend sind.

Ueber die Zusammensetzung des Blutes lauten die Angaben außerordentlich verschieden; Eosinophilie wird teils (besonders bei den tuberösen Fällen) angegeben, teils bestritten (dabei können Darmparasiten eine Rolle spielen!); Leukocytose, aber auch Leukopenie, Lymphocytose (besonders der großen Mononukleären bei den Nervenformen, André & M. Léger), Poikilocytose, selbst der perniziösen Anämie ähnliche Befunde sind beschrieben worden. Die nach Winiartsky & Bergel immer bei der Lepra vorhandene Lymphocytose wird von dem letzterwähnten Autor als eine Abwehrfunktion des Organismus gegen die fetthaltigen Antigene angesehen, da die Lymphocyten die Fähigkeit haben, Fette zu spalten. Im ganzen wird man wahl auf Grund der bisherigen Angaben Römer zustimmen müssen, wenn er sagt, daß es spezifische Veränderungen des Blutes bei Lepra nicht gibt. Bourret betont, daß die Blutformel von einem Tage zum anderen noch viel mehr wechselt als beim Normalen (cf. auch Jeanselme).

Auch die hier noch nicht erwähnten Organe können leprös infiziert sein, doch haben diese Befunde keine allgemein-pathologische Bedeutung. Die visceralen Veränderungen, über die ich hier in aller Kürze berichtet habe, beziehen sich vor allem auf die tuberösen Formen. Die maculo-anästhetisch Leprösen sterben ebenfalls vielfach an Tuberkulose. Lokalisationen in Milz und Leber und Testikeln haben Hansen & Looft nie mit Sicherheit feststellen können, wohl aber in den Halsorganen und in den Lymphdrüsen. Daß neben den sicher leprösen und sicher tuberkulösen Prozessen in den verschiedensten Organen komplikatorische und konsekutive Prozesse vorkommen, welche mit der Lepra als solcher nichts zu tun haben, bei der Sektion aber das Bild beherrschen, braucht hier nur erwähnt, aber nicht eingehend ausgeführt zu werden. (Ich erinnere an Bronchopneumonien, septische Veränderungen, nicht-spezifische Nephritiden, Amyloid etc.)

Allgemeine Pathologie.

Bei der Darstellung der allgemeinen Pathologie einer Infektionskrankheit haben wir die Aufgabe, alle Erscheinungen der Krankheit in ihrem Mechanismus zu erklären und auf die letzte Ursache, den Infektionserreger, zurückzuführen. Sie hat also mit dem Augenblick der Invasion zu beginnen und alle Phasen und Varianten des Krankheitsprozesses bis zum Ende, der Heilung oder dem Tode, zu verfolgen. Dispositions- und Immunitätsverhältnisse, soweit sie die Infektion begünstigen oder verhindern, gehören zur allgemeinen Aetiologie und sind dort besprochen. Soweit sie aber den Verlauf der Er-

krankung beeinflussen, bedürfen sie hier noch der Erörterung. Da die Lepra bisher einer systematischen tierexperimentellen Untersuchung nicht zugänglich ist, haben wir bei der Darstellung der allgemeinen Pathologie als Grundlage wesentlich nur die klinischen und anatomischen Befunde und wir müssen uns immer wieder auf Analogieschlüsse stützen. Dadurch sind wir vielfach zu hypothetischen Erwägungen gezwungen, die aber einen gewissen Wert insofern beanspruchen, als sie zu weiteren Untersuchungen Anlaß und wenigstens einen vorläufigen Ueberblick über die allgemeine Pathologie der Lepra geben können.

Wie wenig Sicheres uns über die Invasion des Leprabacillus in den Organismus bekannt ist, ist oben ausführlich dargetan. Wir wissen nicht, ob die Bacillen, wie sie es sehr wahrscheinlich oft tun, in die Haut oder in die Schleimhaut, speziell der Nase, eindringen und dort lange Zeit liegen bleiben können, ohne überhaupt Veränderungen hervorzurufen, wie Besnier, Jeanselme, Gougerot u. a. glauben („Microbisme latent"). Patrick Manson drückt das so aus, daß die Bacillen „bis zur Verbesserung des Nährbodens im menschlichen Körper passiv bleiben". Es ist sehr wohl möglich, daß solche primäre Veränderungen eventuell sehr lange Zeit latent bleiben, ja daß sie überhaupt fehlen können (wie bei der Tuberkulose, was wohl der Anschauung Thiroux' von einer „primären Infektion der Lymphdrüsen" entspricht). Jedenfalls sind wir noch weit davon entfernt, wie z. B. Gougerot will, von einer ersten Inkubationszeit von der Inokulation bis zum Auftreten des Primäraffektes und von einer zweiten bis zu den Allgemeinerscheinungen durch Bacillämie nach eventuell vorangehender Lymphsystemerkrankung (wie bei der Lues) sprechen zu können. Wie selten man mit einiger Wahrscheinlichkeit behaupten kann, daß ein vermeintlicher Primäraffekt auch der wirkliche ist, ist ebenfalls früher schon betont worden. Was wir von der Histologie und Klinik der Haut- und Nasenprimäraffekte (?) wissen, unterscheidet diese nicht irgendwie prinzipiell von unzweifelhaften Symptomen der Allgemein-Infektion.

Nicht bekannt ist auch, ob von der Stelle der ersten Invasion die Weiterverbreitung auf dem Lymph- oder auf dem Blutweg oder auf beiden vor sich geht (cf. Zenoni). Nur selten (z. B. Leloir) ist im Anschluß an einen eventuellen Primäraffekt eine Lymphadenitis festgestellt worden. Sticker meint, daß die Entwickelung der Lepra speziell im Gesicht sich an die Lymphbahnen, die von der Nasenschleimhaut ausgehen, anschließt. Das eine aber ist sicher, daß in der Hauptsache die Generalisierung der Lepra auf hämatogenem Wege stattfindet. Denn anders sind die disseminierten und oft symmetrischen Eruptionen von Flecken, welche — eventuell mit Fieberbewegungen — beide Hauptformen der Lepra einleiten können, nicht zu deuten. Auch das Vorkommen von Leprabacillen im Blut besonders bei akuten Eruptionen (siehe oben) im weiteren Verlauf der Erkrankung spricht ganz in diesem Sinne.

Die Entwickelung der Lepra findet einmal durch immer wiederholte mehr akute und massige oder auch (nach Gougerot) mehr unmerkbar sich abspielende, weil kleinere, hämatogene Schübe statt. Warum die Infektionserreger das erste Mal von dem supponierten oder ganz unbekannten Invasionsherd ins Blut gelangen, wodurch die erneuten Schübe bedingt sind, wissen wir hier ebensowenig wie

bei anderen Infektionskrankheiten. Man hat u. a. angenommen: alkoholische Exzesse (Gougerot), Traumen, z. B. chirurgische Eingriffe (de Beurmann), andere Infektionskrankheiten (Glück). Die Bacillen werden zum Teil wenigstens vom Blutstrom in dem Endothel der Venen abgelagert (Glück) und bedingen dort Thrombophlebitiden (Philippson), zum Teil gelangen sie wohl auch auf dem Wege der Vasa vasorum in die Venenwand (Glück), zum Teil wuchern sie aus der leprösen Umgebung unmittelbar in sie hinein (Joelsohn), zum Teil endlich werden sie auch durch die Kapillaren (z. B. um die Talg- und Schweißdrüsen in der Haut) abgefangen; es gelten für sie speziell in der Haut dieselben Gesetze, welche für die infektiösen hämatogenen Dermatosen überhaupt erkannt worden sind (cf. Philippson, Jadassohn).

Die Lokalisation besonders der tuberösen Herde an Extremitäten und Gesicht entspricht ganz der bei manchen anderen solchen Prozessen (z. B. Erythema exsudativum multiforme und nodosum; nach Thoma wegen des starken Wechsels der Blutfüllung in diesen Gegenden). Gelegentlich scheinen andere Umstände die Prädilektion zu bedingen, z. B. alte Tätowierungen (Mitsuda), Narben (Thiroux), sekundäre Infektionen mit Strepto- und Staphylokokken, eventuell vom Rachen aus mit Fieber, wobei viele zur Ausreifung gekommene Sporen (?) in den Kreislauf gelangen (Glück; bei Erysipel nach Marchoux), Jodkali-Reaktion (nach Leredde und Pautrier, nicht aber nach Neisser, nach diesem auch nicht bei Tuberkulinreaktion). Hypothetisch hat man als Ursache für die Schübe angenommen: eine zeitweise gesteigerte Virulenz oder eine verschiedene Strukturbeschaffenheit der Bacillen (Hansen & Looft) oder Austritt der encystierten Mikroben aus den Zellen bei neuer Nahrungszufuhr (Patrick Manson, womit Pernets Meinung übereinstimmt, daß die Gloeaform eine Ruhepause im Lebenslauf der Bacillen darstellt). Oder man hat auch behauptet (Marchoux), daß die Leprabacillen enthaltenden, aber nicht mit ihnen vollgestopften Mononukleären ihre Bewegungsfähigkeit behalten und so die Bacillen verschleppen (daher in den Tropen schnellerer Verlauf der Lepra!?), wodurch aber die akuten Schübe kaum erklärt werden können.

In zweiter Linie entwickelt sich die Krankheit durch Ausbreitung per contiguitatem, und zwar entweder in dem gleichen Gewebe (z. B. Wachstum der Hautherde in der Fläche und in der Tiefe, Fortpflanzung der Nervenherde den Nerven entlang) oder mit Uebergang in ein anderes, z. B. von der Haut und Schleimhaut ins Unterhautzellgewebe, in die Nerven, Muskeln, Knorpel, Knochen etc.

In dritter Linie gibt es eine regionäre Ausbreitung auf dem Lymphwege (spezifische Veränderungen der Lymphdrüsen, die zu der Haut [auch bei maculo-anästhetischen Formen, Hansen], den Schleimhäuten, der Milz und der Leber, etc. gehören). Natürlich können die Bacillen im Prinzip auch auf dem Blutwege in die Drüsen gelangen, doch spricht gerade die Lokalisation der Drüsenprozesse für den lymphogenen Transport; ferner kommt natürlich eine Ausbreitung innerhalb eines Organes in Lymphspalten und -Gefäßen vor.

Die pathogenen Eigenschaften des Leprabacillus äußern sich einmal in den Veränderungen des von ihm invadierten Gewebes. Diese entsprechen im allgemeinen den Typen der chronisch-entzündlichen Prozesse, sind aber, wie aus der pathologischen Anatomie hervorgeht, nicht nach einem Schema gebaut. Wie bei der hämatogenen Entstehung der bei weitem meisten leprösen Prozesse in allen Organen natürlich ist, beginnen die Veränderungen an den Gefäßen. Infiltrationen der Wände, perivaskuläre Zellansammlungen leiten sie ein. Bei der tuberösen Lepra kommen dann die den infektiösen Granulationsgeschwülsten zugehörigen massen-

haften Neubildungen zustande. Nach der Auffassung der einen findet dabei eine Symbiose der Bacillen mit den Zellen, nicht aber eine Phagocytose in gewöhnlichem Sinne statt (cf. Babes), da ja die Bacillen nicht zerstört werden, sondern nur zur „Encystierung" kommen. Doch sprechen die Veränderungen der durch ihre Wachshülle allerdings geschützten Bacillen (Marchoux) im Sinne der Fragmentierung, des Verlustes der Säurefestigkeit etc. doch für eine gewisse Einwirkung der Zellen auf die Bacillen. Nach der anderen Anschauung (cf. path. Anatomie, Unna) handelt es sich um die ungemessene Vermehrung der Bacillen in den Lymphspalten und -gefäßen. Bei der maculo-anästhetischen Lepra sind die perivasalen Entzündungserscheinungen wesentlich unbedeutender und entsprechen mehr dem Typus einer nicht granulierenden unspezifischen Entzündung. Aber, wie ebenfalls in der pathologischen Anatomie schon betont, sind die anscheinend scharfen Unterschiede zwischen diesen beiden Formen ausgeglichen, einmal durch das Vorkommen der tuberkuloiden Formen, welche nach meinen Erfahrungen in die rein makulösen, vielleicht aber auch in die tuberösen (cf. Brutzer) übergehen können. Andererseits sind aber akutere Entzündungserscheinungen mit serös-fibrinöser und selbst hämorrhagischer Exsudation beiden Hauptformen in ihrem Beginn keineswegs fremd (Philippsohn, Lie etc.). Abgesehen von der Einwirkung auf das nichtspezifische Gefäßbindegewebe werden natürlich auch die charakteristischen Elemente der einzelnen Gewebe in Mitleidenschaft gezogen. Die Zellen werden von den Bacillen invadiert und gehen dann allmählich — nach oft auffallend langem Erhaltenbleiben (z. B. Ganglienzellen) — zugrunde oder sie werden durch die entzündliche Wucherung oder durch die ihr folgende narbenartige Atrophie (Schrumpfung) in ihrer Ernährung beeinträchtigt oder einfach mechanisch geschädigt. Durch die Rückbildungsvorgänge entwickeln sich bei allen Formen der Lepra mehr oder weniger ausgesprochene sklerotische, durch Verlegung der Lymphwege hyperplastische (z. B. elephantiastische) Zustände. Bei alledem spielt natürlich, abgesehen von der mechanischen Einwirkung der massenhaften Bacillenvegetation bei der tuberösen Lepra, die Endotoxin- oder Toxinwirkung die wesentlichste Rolle. Diese erscheint uns, wie wir ganz allgemein sagen können, bei den Infektionskrankheiten um so größer, je akuter die Entzündungserscheinungen sind, je mehr sie sich über den Herd der eigentlichen Bakterieninvasion ausbreiten, je schneller sie zu Nekrose führen.

Von diesem Standpunkte aus werden wir wohl der allgemeinen Anschauung beitreten können, daß die Leprabacillen vor allem bei der tuberösen Lepra relativ unbedeutende toxische Wirkungen entfalten, wobei wir von einer Unterscheidung von Endotoxinen und eigentlichen Toxinen bei dem Mangel der Möglichkeit aus Kulturen die Giftstoffe der Bacillen darzustellen, absehen müssen. Das von Babes aus Lepromen einmal gewonnene Toxin (Leprin) ist für diese Diskussion nicht verwertbar (cf. unten bei Diagnose). Die Tuberkulineinwirkung auf Lepröse spricht aber gewiß für das Vorhandensein gewisser Stoffe bei der Lepra, die mit dem Tuberkulin reagieren können. Vor allem die Vollstopfung von Zellen mit Bacillen, ohne daß die ersteren schnell zugrunde gehen, bezeugt die geringe Toxizität der letzteren; doch kann man diese nicht leugnen, wie Noc es will, der den Leprabacillus als einen nicht toxischen Parasiten der Lymphocyten

ansieht. Als Giftwirkung imponieren uns bei den von den Leprabacillen am Orte ihrer Lokalisation bedingten Veränderungen (abgesehen von den entzündlichen Gefäßveränderungen) die Vakuolisierung der Zellen, die Nekrose der tuberkuloiden und selbst der tuberösen Herde. Wie bei anderen Infektionskrankheiten auch zeigen sich gerade diese toxischen Wirkungen am meisten bei den bacillenarmen Formen, während es nicht notwendig ist, mit Babes u. a. eine besonders starke und qualitativ differente Giftproduktion bei den Nervenformen anzunehmen. Auch die Nervendegeneration wäre ebenso gut wie durch eine besondere Toxinwirkung durch die erwähnten Ernährungsstörungen zu erklären.

Die relativ geringe Toxizität äußert sich auch — und damit komme ich zu den Fernwirkungen des Leprabacillus — in der relativ unbedeutenden Beeinflussung des Allgemeinbefindens bei der Lepra. Abgesehen von solchen Wirkungen, die als sekundäre anzusehen sind (durch Mischinfektion, durch Funktionsstörungen bedingt), ist das Fieber in dem Prodromalstadium und bei den akuten Schüben ein spezifisches toxisches Symptom (im Gegensatz zu Glück) und ebenso die dabei auftretenden akuten Schwellungen (analog der Tuberkulinreaktion, Babes, Lie). In gleicher Weise können die allgemeinen neurasthenischen Symptome, die Kopf- und rheumatoiden Schmerzen, das schlechte Aussehen, die graue Farbe etc. gedeutet werden. Doch können manche dieser Symptome auch auf vorübergehende Bacillenlokalisationen zurückgeführt werden. Als toxisch werden ferner vielfach die Veränderungen im Zentralnervensystem angesehen, welche ohne Bacillenlokalisation zustande kommen können und mit den Veränderungen bei anderen zu Kachexie führenden Krankheiten („Zehrkrankheiten") analogisiert werden (bei Carcinom etc. [cf. Nonne] oder auch bei der Ergotin-Tabes (Looft]). Doch liegt dabei natürlich auch die Möglichkeit vor, daß es sich um Folgeerscheinungen der Sekundärinfektionen, der chronischen Nephritis (Urämie), der Tuberkulose handelt.

Andererseits können auch bei der anästhetischen Lepra zentrale Veränderungen durch bacilläre Embolien zustande kommen, bei welchen die Bacillen wie in der Haut durch die Reaktion des Organismus zugrunde gehen (s. unten) und deswegen schwer oder nicht gefunden werden.

Bei den ebenfalls vielfach als toxisch aufgefaßten Erythemformen (siehe Klinik) ist es aus Analogiegründen viel wahrscheinlicher, daß sie durch hämatogene Metastasen eventuell mit schnellem Zugrundegehen der Bacillen bedingt sind (so auch nach Danielssen [cf. Leloir] im Gegensatz zu Manson, Hallopeau & Grandchamp). Das gleiche gilt wohl auch von den rheumatoiden Gelenkprozessen. Die Blutveränderungen können als spezifisch und nichtspezifisch toxisch oder als Folge der tiefen Ernährungsstörung durch Behinderung aller möglichen Organfunktionen aufgefaßt werden.

Daß sie, wie Noc will, durch die Einwirkung der Bacillen auf die lymphatischen resp. hämatopoetischen Organe ohne Toxinwirkung (!) zustande kommen, ist sehr unwahrscheinlich. Die Untersuchungen über die vermehrte Toxizität des Serums und des Urins Lepröser (Callari, Marchallo, Petrini, Fisichella, Chatinière, Thorel etc.; im Gegensatz dazu ist nach Carrière der Urin sogar weniger toxisch), über die Aether-Schwefelsäuren im Urin (Brieger, Dacco) sind wohl noch nicht verwertbar. Die Annahme, daß toxische Läsionen z. B.

im Zentralnervensystem nachträglich mit Bacillen embolisiert werden (Thiroux), ist ganz hypothetisch.

Von ferneren Folgeerscheinungen des leprösen Prozesses sind die auf- und absteigenden Nervendegenerationen und die Rückenmarksveränderungen vom neurologischen Standpunkt wohl zu verstehen. Die Rückenmarksläsionen speziell werden auf Grund der Lokalisation zum Teil auf Prozesse in den peripheren Nerven, resp. den Spinalganglien und den hinteren Wurzeln zurückgeführt (Looft, Lie), ohne daß eine Infektion des Rückenmarks stattgefunden zu haben braucht, zum Teil werden sie auch als „endogen" angesehen (Jeanselme & Marie, Nonne). Ebenso sind die eigentlichen Lähmungen, die Psychosen, die Muskel- und Knochenatrophien, die Gelenkveränderungen (ähnlich den tabischen) etc. neurologisch per analogiam zu erklären. Wenn Leprabacillen in den motorischen Nerven bis zum Muskel vorkommen (Lie), so kann es sich um absteigende Infektion (statt Degeneration) und es braucht sich nicht um hämatogene Nerveninfektion zu handeln. Das lange Ausbleiben von Muskeldegenerationen beruht auf dem Erhaltenbleiben vieler Nervenfasern (Arning & Nonne) resp. auf der reichlichen Regeneration (Babes). Neben „trophoneurotischen" Einwirkungen kommen bei den Veränderungen in Knochen und Gelenken noch die Inaktivitätsatrophie, Osittis, Nekrosen, sklerotische Abschnürungsprozesse etc. in Frage (cf. Harbitz, Babes etc.). Daß der fehlende Nachweis von Bacillen in leprösen Läsionen weder für eine „trophoneurotische" noch für eine toxische Genese spricht, dafür sind die Flecke der maculoanästhetischen Form, welche lange als bacillenfrei oder als sekundär embolisiert galten (z. B. Unna), ein guter Beweis. Oft sind sie (cf. pathol. Anatomie) nur sehr bacillenarm. Andere Male sind die Bacillen wohl wirklich schon abgestorben. Das gleiche gilt wahrscheinlich auch für die dem Erythema nodosum ähnlichen Knoten (s. oben). Diese Auffassung entspricht der üblichen bei den meisten Efflorescenzen der infektiösen hämatogenen Dermatosen. Trotzdem ist es prinzipiell auch möglich, daß Erytheme rein toxisch zustande kommen oder daß sie Reaktionen latenter Herde auf zirkulierendes Lepragift sind. Noch weniger als auf lokale Giftwirkung haben wir Grund auf spinale zur Erklärung der Flecke zurückzugreifen (Danielssen & Boeck). Bei den Blasen und Geschwüren der maculo-anästhetischen Lepra werden von den einen mehr trophoneurotische Einflüsse (selbst kachektische Nekrosen [de Beurmann, etc.]), von den andern mehr Traumen und ihnen folgende Infektionen infolge der Anästhesie (z. B. Neisser, Tashiro) angeschuldigt. Bei den Mutilationen kommen diese Momente zusammen mit der tiefen Ernährungsstörung der Knochen, eventuell auch mit wirklich leprösen Prozessen in diesen in Frage. Die Anästhesie wird, wie bei der pathologischen Anatomie auseinandergesetzt wurde, wenn auch nicht restlos durch die von der Haut aus aszendierende Neuritis mit deszendierender Degeneration resp. Infektion verständlich. Wie weit man wenigstens für einzelne Fälle auch zentrale Veränderungen annehmen muß, ist eine von den Neurologen noch nicht entschiedene Frage. Daß daneben auch noch die Möglichkeit besteht, daß die Nervenstämme selbst auf hämatogenem Wege mit Bacillen infiziert werden, ist ohne weiteres zuzugeben (z. B. Neisser, Pius etc.). Dafür würde sprechen, daß nach Leloir auch nach Ablauf der tuberösen Lepra noch mit Fieber und Allgemeinerscheinungen

verbundene Schübe in den Nerven vorkommen. Die nodulären Anschwellungen der Nerven an den Prädilektionsstellen brauchen aber nicht dadurch erklärt zu werden. Sie können durch anatomische Bedingungen (geringere Wachstumswiderstände) oder auch durch mechanische Läsionen an diesen Stellen (Hansen, Neisser) zustande kommen.

Ich muß jetzt noch hinzufügen, daß Nekrose, Erweichung und selbst Vereiterung durch die Leprabacillen selbst bei beiden Hauptformen bedingt werden können (z. B. Sugai). Seit Shiota große, rein lepröse Erweichungsherde in den Nerven konstatiert hat, wird man wenigstens a priori zugeben müssen, daß durch Zerfall lepröser Gliawucherungen selbst syringomyelitische Höhlen im Rückenmark zustande kommen können (cf. Pius). In der Haut aber spielen neben den erwähnten Modi der Geschwürsbildung auch solche durch exogene Sekundär-Infektion mit banalen Eitererregern, Strepto- und Staphylokokken (z. B. Scheube, Babes, Kaposi, Tashiro, de Beurmann, Rabinowitsch, Gougerot, nach Sugai und Brutzer speziell Streptokokken [wichtig auch für die Elephantiasis der Leprösen]) eine wesentliche Rolle. Es wird durch die Leprome die Epidermis verdünnt und in ihrer Ernährung geschädigt oder die Blutzufuhr durch die Gefäßerkrankung verhindert, so daß Impetigo, Ekthyma, Ulzera, Lymphangitiden, Erysipele, Phlegmonen und akute und chronische Sepsis sich anschließen können. Speziell bei den Erysipelen ist allerdings noch hervorzuheben, daß diese nur zum Teil als eigentliche Erysipele (Glück, Burow etc.), zum Teil aber auch als akute Invasionen von Leprabacillen aufgefaßt werden (Neisser). Es ist sehr leicht möglich, daß beides vorkommt.

Auffallend ist die Häufigkeit des bakteriologischen Befundes von Diphtheroiden und Streptotricheen selbst in den inneren Organen der Leprösen (Babes); welche Bedeutung ihnen zukommt, ist noch gänzlich unbekannt.

Ueber die Sekundärinfektion mit Tuberkelbacillen habe ich im klinischen und pathologisch-anatomischen Teil gesprochen. Für die Annahme, daß die Tuberkulose in ihrem Verhalten und Verlauf durch die Lepra speziell modifiziert wird oder umgekehrt (z. B. Philippson, Todd, Sugai) fehlen meines Erachtens genügende Anhaltspunkte. Selbst die Häufigkeit der Tuberkulose als Todesursache bei Lepra braucht nicht auf eine spezielle Disposition der Leprösen, sondern kann auch auf die ungünstigen Verhältnisse, unter denen diese vielfach leben, zurückgeführt werden.

Von anderen Erkrankungen wird gelegentlich erwähnt (Todd), daß Erysipel, Masern, Syphilis ohne Einfluß auf die Lepra sind, während andererseits nach Leloir die Tubera bei Pneumonien, Pleuritiden, Variola, Erysipel, selbst bei Phthise sich bessern.

Malaria findet sich aus natürlichen Gründen häufig bei Leprösen und bedingt nach Jeanselme die Pigmentierungen in den inneren Organen.

Besonders besprochen wurde auch die Seltenheit des Carcinoms bei Leprösen (ob weil sie zeitiger sterben, ob wegen der Isolation [?], ob wegen herabgesetzter Empfänglichkeit? cf. Isaac, Lewin, Munch-Söegaard). Gelegentliche Beobachtungen finden sich in der Literatur, z. B. bei Lutz und Blaschko; selten wurden Epitheliome unmittelbar auf leprösen Prozessen gesehen, wie sie sich auch auf Lupus, Lues etc. entwickeln können.

Bisher habe ich eine Anzahl lepröser Erscheinungen in ihrer Pathogenese kurz geschildert. Trotz aller Hypothesen im einzelnen standen wir hier doch noch auf verhältnismäßig gesichertem Boden. Jetzt aber handelt es sich darum, die Differenzen im Gesamtverlauf der Lepra und vor allem der beiden Hauptformen zu besprechen, und soweit das unsere Kenntnisse erlauben, auf ihre Ursachen zurückzuführen.

Wenn eine ätiologisch einheitliche Krankheit (und daß das die Lepra in allen ihren anerkannten Formen ist, kann nicht mehr bezweifelt werden) einen sehr verschiedenen Verlauf nimmt und vor allem, wenn sie anscheinend prinzipiell verschiedene Formen aufweist, so kann das, wenn wir von allen möglichen accidentellen Momenten, Mischinfektionen, Milieuänderungen etc. absehen, a priori liegen:

1) an Differenzen des Erregers oder
2) im Infektionsmodus oder
3) an solchen in der Disposition des Individuums, die angeboren oder akquiriert sein können.

Bei der Lepra ist von Differenzen im Bacillus nichts konstatiert. Es ist auch nicht wahrscheinlich, daß sie den verschiedenen Ablauf speziell der tuberösen und der Nervenform bedingen. Denn wir wissen, daß in allen Gegenden, wo überhaupt Lepra vorkommt, beide Formen, wenn auch in sehr verschiedenem Zahlenverhältnis beobachtet werden, wir wissen, daß beide ineinander übergehen (siehe unten) und wir wissen endlich, daß durch kaum zweifelhafte Ansteckung von tuberösen Fällen auch maculo-anästhetische zustandekommen können.

Aber auch von Differenzen im Infektionsmodus ist uns nichts bekannt. Daß bei der maculo-anästhetischen Form die Nasenerkrankung seltener zu konstatieren ist, beweist in dieser Beziehung nichts. Denn die Infektion könnte hier ebenfalls in der Nase beginnen, aber latent bleiben. Und auf der andern Seite gibt es ja auch tuberöse Lepra ohne manifeste Nasenerkrankung.

Die Zahl der infizierenden Erreger ist natürlich unbekannt. Man könnte also Differenzen zwischen den einzelnen Formen nur rein hypothetisch auf solche in der Zahl der zur Invasion kommenden Bacillen zurückführen. Zur Begründung einer solchen Hypothese per analogiam aber fehlt uns, soweit ich sehe, brauchbares Material. Wir werden später sehen, daß die Differenzen in der Zahl der auffindbaren Bacillen bei den verschiedenen Lepraformen vielmehr als Folgeerscheinung von Differenzen in der Disposition aufzufassen sind.

Was wir von Tatsachen wissen, die als Ursache für die Differenzen in den Hauptformen der Lepra in Frage kommen können, ist verschwindend wenig. Man hat (s. ob.) behauptet, daß in alten Lepraherden die maculo-anästhetischen Formen häufiger sind, als in frischen (z. B. Arning, Glück, Ziemann), aber man hat auch Ausnahmen von dieser Regel zitiert (z. B. Köbner für die Riviera). Man hat ferner, wie ebenfalls schon erwähnt, gemeint, daß in den südlichen Ländern die tuberösen Formen gegenüber den maculo-anästhetischen zurücktreten (z. B. Ehlers für Norwegen, Kreta etc., Dohi für Japan, Engel für Aegypten, Neeb für die Oeliaser-Inseln etc. etc.), und daß Formes frustes hier häufiger vorkommen (Arning, Neeb, v. Düring, Zambaco Pascha). Aber auch das ist nicht unbestritten (in China z. B. reine Nervenlepra sehr selten, gemischte am häufigsten, Wittenberg). Beides kann natürlich eine Bedeutung haben und Abweichungen von diesen Regeln können darin begründet sein, daß z. B. im Süden frische Lepra-Importation vorliegt oder Ausbreitung auf durch äußere Umstände bisher verschont gebliebene Teile der Bevölkerung. Auch Hansen glaubt, daß Witterung, Lebensweise, Beschäftigung einen Einfluß auf die klinische Form im einzelnen Fall und auf das Vorherrschen der einen oder anderen Form in den verschiedenen Gegenden haben (im trockenen Klima des Ostens Norwegens stärkeres Vorherrschen der tuberösen Form).

Wie dem aber auch sein mag, keinesfalls können wir solche Differenzen

auf Variationen im Infektionserreger oder im Infektionsmodus zurückführen*). Die ersteren sind zur Erklärung dieser Verhältnisse kaum brauchbar, da wir dann annehmen müßten, daß nur oder fast nur die eine oder die andere Form der Lepra vorkommt. Gelegentlich ausgesprochene Meinungen, daß die toxischen Eigenschaften der Bacillen verschieden sein könnten, daß sie bei Nervenlepra besonders auf das Nervensystem wirkende Stoffe produzieren (z. B. Neisser), oder daß sie bei ihr eine spezielle Prädilektion für die Nerven haben (Mac Leod), oder daß bei beiden Formen wenig beständige Varietäten von Bacillen vorhanden sind, von denen die eine eine besondere Prädilektion für das sensorische Nervensystem hat und hier reichlich neurotoxische Substanzen produziert (Babes) — all das wird bei unserer Auffassung (s. u.) überflüssig, ist auch wegen der Existenz der gemischten Formen und der Uebergänge schwer haltbar. Auch Hansen & Looft haben angenommen, daß die Giftwirkung bei beiden Formen verschieden ist: bei tuberöser Lepra viel Bacillen und wenig Gift, bei Nervenlepra umgekehrt. Die Tatsache der verschiedenen Giftwirkung ist sicher richtig, doch kann diese auch erklärt werden (s. u.), ohne daß man eine von Haus aus bestehende oder im Organismus angezüchtete Virulenzdifferenz anzunehmen braucht. Die letztere wird von Hansen & Looft supponiert. Auch gegen sie spricht das gleichzeitige Vorkommen von beiden Formen. Wenn aber Hansen & Looft meinen, daß die Virulenz überhaupt nichts Konstantes, sondern jeweilen vom Terrain abhängig ist, so ist sie ja nur eine Funktion des letzteren; das heißt dann doch nichts anderes, als daß die Gestaltung des leprösen Prozesses von der ursprünglichen oder zeitlich wechselnden Disposition abhängt — und damit kann ich mich wohl einverstanden erklären. Eine spezifische Affinität der Nerven, welche durch die Giftstoffe der Bacillen hervorgerufen sein könnte (Klingmüller), kann wohl nicht in Frage kommen, da die Nerven und die Haut bei beiden Formen im wesentlichen in analoger Weise erkranken. Von dem Infektionsmodus ist nur behauptet worden, daß er die Lokalisation insofern beeinflußt, als im Süden mehr die unteren Extremitäten, im Norden mehr das Gesicht und die Hände befallen werden.

Die relativ größere Häufigkeit der maculo-anästhetischen, d. h. nach der allgemeinen Auffassung milderen Formen in alten Lepraländern könnten wir auch auf die stärkere Durchseuchung der Bevölkerung zurückführen, welche allmählich zu einem stärkeren Aussterben der hochgradiger disponierten Individuen, resp. Familien geführt haben kann.

Wir kommen also schon per exclusionem zu dem Wahrscheinlichkeitsschluß, daß es Differenzen in der Disposition sind, welche die Verschiedenheiten im Ablauf der Erkrankung bedingen.

Diese Dispositionsverschiedenheiten können sein:

1) angeborene, und
2) erworbene.

Bei den letzteren kann man wieder unterscheiden: solche, welche nichts mit der Lepraerkrankung zu tun haben, und solche, welche durch die Erkrankung selbst in verschiedener Weise bedingt werden können, also in das große Gebiet der „Allergie“ gehören.

Wir müssen ferner auseinanderhalten: Differenzen in der Disposition des Organismus im allgemeinen und solche in der Disposition einzelner Organe, resp. Organsysteme.

Wenn wir vom allgemein-pathologischen Standpunkt aus fragen, welches die wesentlichen Differenzen im Krankheitsbild und im Verlauf der beiden Hauptformen der Lepra sind, so müssen wir als solche hervorheben:

1) die Zahl der Bacillen in den ausgebildeten Krankheitsprodukten,
2) die Gewebsstruktur.

---

*) Für eine solche würde die, soweit ich sehe, isoliert stehende, S. 805 erwähnte Beobachtung sprechen, daß auf den Marquisen und in Tahiti die anästhetische Lepra schon längst bekannt war, als die tuberöse durch die Chinesen eingeschleppt wurde (Buisson).

Was die im klinischen Krankheitsbild hervortretenden Differenzen in der Lokalisation angeht, so hat man auch sie als unterscheidend hervorgehoben, und hat gemeint, daß die Leprabacillen bei den maculo-anästhetischen Formen eine besondere Prädilektion für die Nerven haben. Das kann man aber, nachdem sich gezeigt hat, mit welcher Häufigkeit auch bei der tuberösen Lepra die Nerven lepromatös infiltriert sind, kaum beweisen. Es scheint nicht sowohl die größere Häufigkeit der Nervenerkrankung bei der sogenannten Nervenlepra zu sein, welche das Hervortreten der Nervenerscheinungen bei ihr bedingt, als vielmehr die Eigenart des Prozesses, welche sich in prinzipiell gleicher Weise an der Haut und an den Nerven manifestiert.

Wir werden also wirklich nur die Bacillenzahl und die Gewebsstruktur als wesentliche Unterscheidungsmerkmale anerkennen können.

Man hat schon verschiedentlich versucht, die Bacillenzahl zur Erklärung der Differenzen zwischen den beiden Hauptformen der Lepra heranzuziehen. Neisser hat gemeint, daß sie durch äußere und zufällige Einflüsse (ebenso wie die Lokalisation) beeinflußt werden könne, wobei es nicht entscheidbar wäre, wie weit es sich um schnellere Vermehrung oder Zerstörung der Bacillen handle. Neben Woit hat auch Klingmüller die Bedeutung der Bacillenzahl erwogen, aber betont, daß sie nicht zur Erklärung genüge, z. B. weil bei tuberöser Lepra mit massenhaft Bacillen die Ausfallserscheinungen geringer seien. Er glaubt also auch eine Qualitätsdifferenz annehmen zu müssen, wofür auch die histologischen Differenzen in der Haut sprächen. Daß die Zellen der maculo-anästhetischen Form nicht der „typischen leprösen Degeneration“ unterliegen, wie ja auch die Bildung „typischer Leprazellen ausbleibt“ (Neisser), kann ich nicht wie Klingmüller als eine spezifische Differenz in der Struktur auffassen; denn die Leprazellen und ihre Degeneration sind doch eben nichts als die Folge der kolossalen Bacillenvegetation. Klingmüller hat früher gemeint, daß geringe Mengen von embolisierten Bacillen geringe Gewebsläsionen bedingen, daß wegen der Reaktion des Organismus eine lebhafte Proliferation der Bacillen nicht zustande käme und daher die histologischen Veränderungen chronischer und unbedeutender blieben. Dabei hat er meines Erachtens, wie damals natürlich, die Bedeutung der ursprünglichen Bacillenzahl an einer embolisierten Stelle, die wir doch gar nicht kennen, über-, die Bedeutung der Entzündung im ersten Stadium der leprösen Flecke unterschätzt, wie wir bald sehen werden.

Es stehen vielmehr Bacillenzahl und Intensität der Gewebsreaktion in einer sehr innigen Beziehung, und zwar augenscheinlich im umgekehrten Verhältnis, d. h. je stärker die erste Gewebsreaktion, um so geringer die Bacillenzahl, und je geringer diese wird, ohne gleich null zu werden, um so chronischer und oft auch um so weniger reparabel wird die Gewebsläsion.

Bemerkungen über die Bedeutung der Disposition, der Reaktionsfähigkeit, der Immunisierung (Impey) für die Differenzen der beiden Lepraformen finden sich natürlich mehrfach und ich werde sie hier und da zitieren. Am stärksten hat wohl Lie die akute Reaktion der Haut und der Nerven bei der Nervenlepra betont; er sagt geradezu, daß das Resultat der starken Entzündung (Rundzelleninfiltration) „die vollständige oder teilweise Zerstörung der Bacillen, aber auch der Nervenfaser, und zwar durch Druck“ ist. Ich könnte und werde noch einiges in dieser Beziehung erwähnen. Aber zu einer vollständigen Darstellung dieser Verhältnisse bedürfen wir einer Kenntnis der neueren Anschauungen, die sich speziell aus den Studien über Tuberkulose und Syphilis mit Heranziehung anderer Hauterkrankungen ergeben haben, und die ich zum Teil schon früher, aber noch nicht

in der mir jetzt berechtigt erscheinenden Zusammenfassung gegeben habe (cf. meine Darstellung der Tuberkulose in Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten und „Syphilidologische Beiträge", Archiv für Dermatologie und Syphilis, Band 86). Ich möchte daher zuerst eine natürlich nur ganz kurze allgemeine Darstellung dieser Verhältnisse geben, um dann auf die Lepra besonders einzugehen.

Wenn pathogene Mikroorganismen in lebendes Gewebe eingebracht werden und dort überhaupt fortkommen können, d. h. wenn nicht eine wirkliche absolute Immunität besteht, wobei, wie wir zunächst annehmen wollen, der infizierte Organismus vorher noch niemals in irgendwelcher Weise unter dem Einfluß der betreffenden Mikroben gestanden hat, so sehen wir, falls nicht der Organismus durch die Infektion zugrunde geht,

1) entweder eine akute Reaktion in Form einer mehr oder weniger heftigen Entzündung, unter deren Einwirkung (spezifische und nicht spezifische Antikörper, Phagocytose, mechanische Elimination durch Nekrose und Exsudationsstrom) die Infektionserreger vollständig zerstört werden (Heilung akuter Infektionen mit Staphylokokken etc.); oder

2) diese Zerstörung ist keine vollständige, sondern es bleiben trotz der akuten und energischen Abwehr des Organismus einzelne besonders widerstandsfähige Exemplare zurück, welche den entzündlichen Prozeß in Form einer chronischen granulierenden oder nicht granulierenden Entzündung unterhalten, z. B. die Inokulation tierischer Haut mit Tuberkelbacillenkulturen (Lewandowsky). Bei den akut entzündlichen Prozessen spielt Eiterung und akute Nekrose die Hauptrolle, bei den chronischen chronisch-entzündliche Infiltration, Granulationsbildung und chronisch sich entwickelnde Nekrose. Zur Erklärung der Differenzen in der Reaktion kann man annehmen, daß bei der akuten Entzündung die in wirksamerer Quantität oder Qualität gebildeten Giftstoffe, welche die akute Gefäßreaktion bedingen, durch diese auch schnell fortgeschafft werden. Bei der chronischen Entzündung aber können die in geringerer Menge oder Toxizität vorhandenen Giftstoffe (eventuell auch auf Grund chronischer Gefäßveränderungen) am Orte ihrer Bildung retiniert werden und dadurch zwar weniger akut, aber doch in viel ausgiebigerer Weise zur Wirkung kommen: Häufigkeit der Nekrose bei solchen chronisch entzündlichen Prozessen. Dabei kann natürlich auch — im allgemeinsten Sinne — die Allergie eine Rolle spielen, indem der Organismus, nachdem er einmal unter dem Einflusse einer spezifischen Infektion gestanden hat, überhaupt nicht mehr in gleicher Weise auf diese reagiert, wie der noch nie von ihr berührte. Die oft stärkere Zerstörung bei geringem Mikrobengehalt beruht nicht nur auf der Nekrose, sondern auch auf der gerade bei vielen chronischen Prozessen im Vordergrund stehenden granulierenden Entzündung, wobei das Granulationsgewebe das Grundgewebe ersetzt und dann bei der ihm eigenen Rückbildung zu Narbengewebe oft große Massen des Parenchyms zum Untergang bringt.

3) Es kann aber auch sein, daß trotz akuter Reaktion die Mikroorganismen in ihrer Wachstumsenergie nicht beeinflußt werden und daher in großer Menge weiter wuchern, wobei die akute Reaktion im Prinzip fortbestehen (was aber kaum je vorkommt) oder — durch Gewöhnung, also auch eine Art Allergie — in eine chronische übergehen kann. Oder die akute Reaktion bedingt zwar eine mehr oder weniger hochgradige Abnahme der Mikroben; wenn sie aber abgeklungen ist, dann können sich ihre Eigenschaften gegenüber dem von ihnen infizierten Organismus geändert haben (es sind unter dem Ansturm der akuten Entzündungserscheinungen nur die widerstandsfähigsten übrig geblieben und diese haben ihre Eigenschaften auf die ihnen folgenden Generationen übertragen). Oder der Organismus kann auf die sich wieder vermehrenden, vom ersten Angriff zurückgebliebenen Mikroben nicht mehr in der ihm von Haus aus möglichen Weise reagieren und diese können sich deshalb ungestört vermehren.

4) Endlich können sich auch von vornherein nur geringe Abwehrerscheinungen des Organismus geltend machen und die Infektionserreger können sich fast oder ganz ungehindert entwickeln, und zwar mit der Wachstumsenergie, welche ihnen auf dem lebenden Nährboden überhaupt zukommt. Sie können dann entweder wie auf einem unerschöpflichen, resp. immer wieder frisch gebildeten Nährböden persistieren, viele Jahre ja selbst bis zum Untergang des Individuums (manche Dermatomykosen, z. B. Pityriasis versicolor). Oder sie können doch im Laufe der Zeit zugrunde gehen, weil sich ihre Wachstums-

energie auf dem stets gleichen, wenn auch immer erneuerten Nährboden erschöpft, oder weil sie durch ihre Tätigkeit sich selbst die Lebensmöglichkeit verschließen (Zerstörung derjenigen Gewebsbestandteile, auf denen sie vor allem zu wachsen befähigt sind, z. B. der Haare beim Favus). Sie können ferner durch die wenn gleich geringen, aber permanent wirkenden Abwehrerscheinungen des lebenden Organismus oder auch durch mehr accidentelle Einwirkungen zerstört werden, zu denen außer unseren Heilbestrebungen, außer Sekundärinfektionen auch andere äußere Einflüsse gehören, wie der Temperaturwechsel mit seinen Folgeerscheinungen (z. B. die Pityriasis versicolor kann im Winter ausheilen, weil der sie begünstigende Schweiß vermindert ist) oder durch in der Entwickelung des Organismus liegende Momente (z. B. die Mikrosporie verschwindet in der Pubertät, der Favus im späteren Alter vor Zerstörung aller Haare spontan).

Diese an sich sehr verschiedenen Möglichkeiten im Verhalten des Organismus und der Infektionserreger sind nun natürlich nicht bei allen Lebewesen — auch nicht bei denen einer Art — gesetzmäßig gleich gegenüber einer Infektion; sondern es gibt oft einen Typus, welcher bei der betreffenden Species am häufigsten ist, von welchem aber zahllose Abweichungen vorkommen. In dieser Beziehung verhalten sich die Infektionen nicht anders, als alle möglichen anderen Reize oder Schädigungen des Organismus, z. B. die durch Medikamente. Es kann aber auch sein, daß nicht ein, sondern mehrere Typen nebeneinander bestehen, d. h., daß verschiedene Arten der Reaktionsfähigkeit des Organismus ungefähr gleich häufig sind. Wir wissen ferner, daß solche verschiedene Reaktionstypen durch mannigfache Uebergänge miteinander verknüpft sein können, was ganz natürlich ist, da das, was wir Disposition nennen, quantitativ verschieden sein und sich noch aus recht verschiedenen einzelnen Momenten zusammensetzen kann, die sich in der mannigfachsten Weise kombinieren werden.

Es ist ferner zu berücksichtigen, daß innerhalb des einzelnen Organismus nicht bloß die einzelnen Organe und Organsysteme sich gegenüber dem gleichen Infektionserreger verschieden verhalten können, sondern daß sogar innerhalb des einzelnen Organs Differenzen vorkommen, was man wieder an der Haut besonders gut konstatieren kann, wobei bald anatomische Struktur, bald die äußeren Bedingungen (Feuchtigkeit, Wärme, Reibung) zur Erklärung solcher Differenzen dienen können, bald aber in ihrer Natur ganz unbekannte biochemische Differenzen vorhanden sein müssen (cf. z. B. die manchmal auf ganz vereinzelte Stellen der Haut beschränkte Antipyrin-Idiosynkrasie).

Wie unzweifelhaft bestimmte Infektionserreger für bestimmte Organe und Gewebe eine besondere Prädilektion haben, so kann auch der einzelne Organismus bald in dem einen, bald in dem anderen Organ einen Locus minoris resistentiae aufweisen, den wir uns das eine Mal als eine allgemeine Schwäche, das andere Mal als eine spezifische Affinität vorstellen können (besonderer Reichtum an speziellen Rezeptoren?).

Endlich muß aber auch noch daran gedacht werden, welchen Umwandlungen die Reaktionen des Organismus im Laufe einer Infektionskrankheit unterliegen, — Umwandlungen, die zum Teil nicht spezifischer Natur sein können, zum großen Teil aber unzweifelhaft spezifisch sind und in das Gebiet der „Allergie“ gehören. Es sind bald Verminderungen, bald Steigerungen der Reaktionsfähigkeit (Unter- und Ueberempfindlichkeit) etc. bis zu „anaphylaktoiden“ Symptomen auf der einen Seite, bis zu passagerer („anergischer“) oder vollständiger Immunität auf der anderen Seite (zeitweise oder definitive Heilung). Sie können augenscheinlich durch Aenderungen im Blut und durch histogene Umwandlungen bedingt sein.

Diese Aenderungen der Reaktionsfähigkeit des Organismus sind ebenfalls unzweifelhaft individuell außerordentlich variabel. Sie treten verschieden schnell, verschieden stark, aber auch in verschiedener Qualität auf. Ihre individuellen Differenzen bedingen zum großen Teil den verschiedenen Ablauf der Infektionskrankheiten, wenn wir von therapeutischen Eingriffen und von den verschiedenen äußeren Bedingungen absehen.

Ich habe diese Darstellung zunächst ganz allgemein gegeben, um nun auf sie gestützt, die Verhältnisse bei der Lepra einer speziellen Untersuchung zu unterziehen. Ich muß dabei mit der Allgemein-Infektion beginnen, da wir von dem Primäraffekt der Lepra, wie gesagt, zu wenig wissen. Wenn — gleichviel von welcher Stelle aus — Leprabacillen in die Zirkulation gelangen, so treten neben

den Allgemeinerscheinungen, deren Stärke wahrscheinlich von der Größe der Aussaat und von der individuellen Empfindlichkeit abhängt, an dem Organ, an welchem man die Wirkungen hämatogener Infektion klinisch am besten beobachten kann, d. h. an der Haut, mehr oder weniger stark entzündliche Flecke auf. Diese können histologisch relativ akute perivasale Entzündungssymptome aufweisen und Bacillen in — nach den verschiedenen Beobachtern, besonders aber wohl nach den verschiedenen Stadien und Individuen — verschiedener Menge enthalten (cf. bei pathol. Anatomie). Diese sogenannten Erytheme (in Wahrheit handelt es sich um Dermatitiden) können vollständig zurückgehen: der Organismus hat genügend Reaktionsfähigkeit, um die ersten Embolien der Bacillen ganz zu vernichten. Es können aber auch aus diesen ersten hämatogenen Effloreszenzen oder aus späteren Schüben unmittelbar oder mit einem bacillenarmen Zwischenstadium (siehe oben bei 3) die tuberösen Leprome hervorgehen: Die Reaktion des Organismus hat nicht ausgereicht, die Bacillen zu zerstören und diese können sich nun, fast ungehindert durch Abwehrerscheinungen, entwickeln. Ja, es ist wahrscheinlich, daß die stärkere entzündliche Reaktion auch ganz fehlen kann und daß dann die Bacillen von vornherein zu großen Kolonien auswachsen.

Das würde der Fall sein, wenn, wie Lie will, das akute Auftreten von Knoten immer nur scheinbar ein solches wäre, es sich dabei aber tatsächlich um eine akute reaktive Entzündung nicht oder wenig beachteter älterer Leprome handelte. Ist aber die Reaktion des Organismus „suffizienter", wenn auch nicht vollständig bakterientötend, so gehen die Bacillen zum allergrößten Teil zugrunde und es bleiben nur wenige zurück; dabei geringe, perivasale, „nicht spezifische" Entzündung. Mit dieser Auffassung stimmt ganz überein, daß Lie in den ersten Stadien der Flecke bei der anästhetischen Lepra im Gegensatz zur tuberösen eine eigentümlich starke Reaktion gefunden hat, und daß nach Hansen & Looft, Darier, Leloir, von Bergmann, Babes, v. Düring, Jeanselme etc. im Gegensatz speziell zu Neisser und Klingmüller keine prinzipielle Differenz zwischen Knoten und Flecken besteht. Aber auch Neisser betont, daß in den makulösen Eruptionen die Bacillen schnell zugrunde zu gehen scheinen und durch ihre Toxinwirkung nicht unbedeutende und charakteristische (d. h. von der tuberösen Lepra differente) Prozesse in Gang setzen können — wobei freilich über den Zeitpunkt des vollständigen Zugrundegehens der Bacillen ein Urteil nur sehr schwer zu fällen ist. Als ein Zwischenstadium dieses Prozesses, von dem wir noch nicht sagen können, wie oft es überhaupt vorkommt, das aber augenscheinlich in einzelnen Fällen lange anhält und deswegen in diesen sich klinisch oder wenigstens histologisch manifestiert, möchte ich vorläufig die tuberkuloide Form ansehen. Auf diese Weise wäre dann (siehe pathol. Anatomie) die tuberkuloide Lepra mit der maculo-anästhetischen verknüpft, während Klingmüller einen Zusammenhang zwischen beiden noch nicht herstellen konnte. Es wäre aber sehr wohl möglich, daß das tuberkuloide Stadium auch als ein Zwischenstadium zwischen den „Maculae" und den Tubera und auch zwischen den Tubera und der „posttuberösen" anästhetischen Lepra vorkommt (für das erstere sprechen einzelne Beobachtungen von Hansen & Brutzer). Es ist nicht berechtigt, z. B. mit Reissner anzunehmen, daß immer, wenn sich in Erythemflecken Bacillen finden,

sich später aus ihnen Tubera entwickeln. Es kommen vielmehr auch bacillenhaltige, ja selbst bacillenreiche Formen vor, die in die Flecke der anästhetischen übergehen (cf. z. B. Hansen & Looft, Houtum), und es scheint richtig zu sein, was Blaschko behauptet, daß die Maculae der Lepra reichlicher Bacillen enthalten, wenn sie frisch sind oder wenn sie in tuberöse Lepra übergehen. Auch Arning betont das auffallend häufige intrakapilläre Vorkommen der Bacillen in den Flecken der Eruptionsperiode.

Bei der Dissemination der Leprabacillen zeigt es sich, daß diese augenscheinlich eine Prädilektion für die Haut und die an sie grenzenden Schleimhäute haben. Dafür spricht der ganze Verlauf der Erkrankung und die Sektionsbefunde, bei denen die Erkrankungen der inneren Organe als die jüngeren erscheinen (Thoma). Wenn die visceralen Lokalisationen bei der maculo-anästhetischen Lepra eine so viel geringere Rolle spielen, so kann das einmal daran liegen, daß viele unscheinbare resp. durch die Reaktion schnell zurückgebildete Lokalisationen gar nicht konstatiert werden (worauf z. B. Jeanselmes u. a. Befunde von vaskulärer und interstitieller Sklerose in den inneren Organen, vielleicht auch die Lies von tuberkuloiden Knoten auch bei den anästhetischen Formen [s. path. Anatomie], hinweisen); dann aber auch daran, daß die dauernd große Zahl der Bacillen bei der tuberösen Form natürlich auch in viel größerer Menge immer wieder in die Viscera verschleppt werden kann. Die Bacillen können aber auch bei den anästhetischen Formen auf dem Lymphwege in die Lymphdrüsen gelangen und dort noch nachweisbar sein, wenn sie in der Haut schon verschwunden sind (Hansen).

Ob die Nerven einen Prädilektionsort für die hämatogene Infektion mit Leprabacillen abgeben, ist bisher noch nicht festgestellt. Sicher aber ist, daß sie der lokalen Invasion der Bacillen und des leprösen Prozesses keinerlei Schwierigkeiten bereiten und daß sich daher dieser besonders gern in den Nerven fortpflanzt. Dafür ist der Beweis bei beiden Hauptformen der Lepra (und auch bei der tuberkuloiden) darin gegeben, daß die leprösen Zellwucherungen der Cutis und der Subcutis sich ganz besonders gern auf sie, und zwar zunächst auf die feinsten Aeste der Drüsen (Lie, Klingmüller) und dann weiterhin zentripetal in ihnen fortpflanzen. Die sonst so ähnlichen tuberkulösen und syphilitischen Prozesse der Haut kommen selbstverständlich auch an die Nerven heran, um- und durchwachsen sie, zerstören sie eventuell, aber breiten sich nicht oder nur selten in ihnen aus*). Bei ihrem Uebergreifen auf die Nerven, ja auch auf das Rückenmark, behalten die leprösen Prozesse im allgemeinen den Charakter, den sie in der Haut gehabt haben, tuberös: d. h. bacillenreich, mit Leprazellen etc. bei der tuberösen, bacillenarm, mit nicht spezifisch erscheinender oder tuberkuloider, nekrotisierender und atrophierender Entzündung bei der maculo-anästhetischen Form. Diese Darstellung stützt sich auf eine ganze Anzahl von Befunden. Es muß aber doch hervorgehoben werden, daß Lie den Bacillengehalt des Nervensystems bei der Nervenlepra nur als etwas spärlicher bezeichnet, und die Differenzen der Re-

*) Mit Recht hat demnach Askanazy jüngst betont, daß die Lepra „ein interessantes Paradigma für die elektive Lokalisation von Krankheitserregern in unserem Körper, für ihr spezifisch-chemisches Gebundensein an bestimmte Gewebe darstellt".

aktionsfähigkeit bei beiden Prozessen in den Nerven für nicht so groß ansieht, wie in der Haut.

Das Zurücktreten der Nervenerscheinungen bei der tuberösen Form, wenigstens für lange Zeit, beruht augenscheinlich darauf, daß bei dem langsamen Wachstum der Leprome und bei ihrer geringen Neigung zu spontaner Vernarbung, bei ihrer größeren Weichheit (Neisser) die Nerven relativ wenig leiden, sich an die Raumbeschränkung adaptieren, ja auch Regeneration der Fasern in größerer Zahl zustande kommen kann (Nonne). Bei der maculo-anästhetischen Form ist der Prozeß im Beginn wahrscheinlich recht akut (Schmerzen! cf. Neisser in Ziemssen), die Rundzelleninfiltration stark, die Nervenfasern werden akut und daher intensiv geschädigt, es kommt zu Nekrose und beim Rückgang zu cirrhotisch-atrophischen Prozessen; daher der relativ schnellere und vollständigere Untergang der Nervenelemente und die darauf folgende absteigende Degeneration. Die Atrophie als Ausgang des bacillenarmen Prozesses kennen wir auch an der Haut; aber hier führt sie naturgemäß nicht zu besonderen funktionellen Ausfallssymptomen, wie in dem eng begrenzten Nervenrohr. So erklärt sich der Gegensatz zwischen den massenhaften Bacillen in den Nerven und den längere Zeit relativ unbedeutenden Störungen in ihrer Funktion bei der tuberösen im Gegensatz zu den gerade umgekehrten Verhältnissen bei der Nervenlepra (cf. Arning, Nonne, Neisser). Die gleiche Differenz scheint auch im Rückenmark zu bestehen. Die Entwickelung des leprösen Prozesses im Sinne der einen oder der andern Hauptform ist im allgemeinen augenscheinlich von der primären oder weiterhin erworbenen Reaktionsfähigkeit des Organismus abhängig. Wo diese gering ist, entwickelt sich die tuberöse, wo sie stärker ist, die maculo-anästhetische Form. Die stärkere Empfindlichkeit zeigt sich auch hier, wie so oft, als eine den Organismus vor der schwereren Erkrankung schützende Eigenschaft. Wenn die Lepra nervorum mit Recht als die „abgeschwächte Form“ der Lepra (Ehlers) gilt, so ist sie abgeschwächt durch den Organismus selbst resp. durch seine stärkere Reaktionsfähigkeit.

Ich selbst habe früher die tuberöse Form als die akutere, die maculo-anästhetische als die chronischere bezeichnet. Lie betont dagegen, daß die „Flecke“ im ganzen sich doch mehr akut entwickeln, als die Knoten, die nur scheinbar akut entstehen, indem ältere Leprome bei echten Schüben reagieren. Das Charakteristische für die Flecke wäre die relativ starke Reaktion auf die (von vornherein?) sehr spärlichen Bacillen. Nach meiner jetzigen Auffassung würde ich sagen, die makulöse Lepra verläuft chronischer und benigner, weil die Reaktion auf die Bacillen akuter ist.

Lie meinte (1904), daß wegen der größeren Reaktionsfähigkeit der Nerven-Leprösen bei diesen mitunter „Heilungen“ vorkommen, bei der tuberösen Form aber sehr selten, selbst wenn sie der anästhetischen gleich wird. Man könne noch nach 50 Jahren Bacillen finden. Das ist aber im Prinzip gewiß sowohl bei tuberös als bei maculo-anästhetisch beginnenden Fällen möglich. Wenn die „Heilung“ bei der Nervenlepra relativ häufiger vorkommt, so liegt das eben daran, daß bei ihr der Prozeß nach meiner Auffassung schon mit dem Stadium der Reaktionsfähigkeit .beginnt, zu dem der Tuberös-Lepröse erst nach Jahren gelangt; daher sagt auch Hansen, die tuberös Leprösen heilen mit Uebergang in anästhetische Formen, „wenn sie es erleben“.

Wir brauchen bei dieser Anschauung nicht eine Immunität der Haut bei der makulösen Form anzunehmen, wie Unna das ursprünglich tat (ähnlich auch Neisser); wir brauchen auch nicht mit Lie zu supponieren, daß die Bacillen in der Haut einen ungünstigeren Nährboden finden, als in den Nerven und deswegen in ihr bald verschwinden (ähnlich auch Pollitzer, Philippson, Jean-

SELME) oder daß alle Gewebe außer den Nerven immunisiert werden (IMPEY) oder daß (nach DARIER) das Resultat der Bacillen-Embolie davon abhängen könnte, ob verschieden virulente oder viele tote Bacillen sie bedingen. Wir brauchen auch nicht anzunehmen, daß die anästhetisch Leprösen gegen die Bacillen selbst resistent sind, nicht aber gegen ihre Toxine (cf. bei NONNE), oder daß die Bacillen aus der Haut verschwinden und sich gleichsam „in die Nerven zurückziehen", weil diese die starke Reaktionsfähigkeit der Haut nicht besitzen. Der Hautprozeß ist vielmehr meistens nur älter als der in den Nerven. BABES glaubt, daß an Lepra nervorum eigentümlich veranlagte Individuen erkranken, bei welchen die Bacillen bei geringer Vermehrungsfähigkeit die Eigenschaft besitzen, die Nerven in einen Zustand chronischer Entzündung zu versetzen. und bei welchen das Nervensystem ihnen günstigere Lebensbedingungen darbietet, als der übrige Organismus. Die geringe Anzahl der Bacillen weist nach BABES darauf hin, daß bei Nervenlepra Toxine zur Bildung der Gewebswucherung beitragen; aber diese Toxine sind auch bei der tuberösen Lepra vorhanden; sie wirken bei ihr lokal geringer, wie bei anderen mikrobenreichen Prozessen auch (siehe oben). Der Ablauf der maculo-anästhetischen Form wird durch bacilläre Embolien in die Haut und Kontiguitätsinfektion der Nerven bei starker Reaktionsfähigkeit und bacillenarmen mit Atrophie und Sklerose abheilenden Prozessen im allgemeinen zur Genüge erklärt. Die Fälle ohne (zeitweise oder immer) sichtbare Erscheinungen in der Haut bereiten dabei nicht, wie LIE meint, besondere Schwierigkeiten, da wir ja wissen, daß auch bei den makulösen Fällen die scheinbar unveränderte Haut histologisch erkrankt sein und selbst Bacillen enthalten kann. Nicht berechtigt erscheint mir auch die Anschauung SAMGINS, daß der Schwund der Bacillen in den Nervenfiltraten unmittelbar in Zusammenhang steht mit der „bindegewebigen Umwandlung". Warum gehen denn dann die Bacillen auch in den analogen Hautformen zugrunde, bei denen diese Sklerose jedenfalls recht unbedeutend ist?

Worin die Differenzen in der ursprünglichen Disposition begründet sind, das können wir hier, wie bei den meisten anderen Krankheiten, noch nicht feststellen. Dadurch wird aber eine solche Auffassung noch nicht zu einer „Paraphrase" (NEISSER); sie führt nur *eine* zur Erklärung nosologischer Differenzen überall unentbehrliche Hypothese ein, auf die sich dann die Darstellung der gesamten Lepra-Pathologie fast lückenlos aufbauen läßt. Die Erforschung der Ursache der Differenzen in der Disposition muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben.

Nun gibt es aber, wie früher betont, keineswegs bloß tuberöse und maculo-anästhetische (und tuberkuloide) Leprafälle, sondern auch mehr oder weniger zahlreiche „*gemischte*" oder „*komplette*". Wie weit diese 1) von vornherein gemischt sind, wie weit 2) sie es erst im früheren oder späteren Verlauf der Krankheit werden, ist, wie mir scheint, aus dem vorliegenden Material schwer zu entscheiden. Für den ersteren Fall müßten wir annehmen, daß die einzelnen Partien z. B. der Haut von Haus aus eine verschiedene Reaktionsfähigkeit besäßen, was unseren allgemeinen Vorstellungen und Erfahrungen keineswegs widersprechen würde. Es könnte auch sein, daß an einzelne Stellen mehr Bacillen gelangen, dadurch eine stärkere lokale Reaktion auslösen und somit die „Einstellung des Prozesses" auf die Bacillenzahl und histologische Struktur der maculo-anästhetischen Form zustande kommt. Jedenfalls ist das Vorkommen beider Formen an einem Individuum (oder in einer Familie) kein Grund, um (wie KLINGMÜLLER wollte) die Bedeutung der Reaktionsfähigkeit für die Entwickelung des leprösen Prozesses in Zweifel zu ziehen (cf. z. B. Syphilis).

Bei dem zweiten Fall — daß nämlich die eine Form sich allmählich mit der andern kombiniert — sind die beiden Möglichkeiten vorhanden: daß a) zu den tuberösen maculo-anästhetische Symptome hinzutreten und b) umgekehrt. Von den Anästhesien selbst können wir hierbei absehen, da sie ja durch partielle Nervenzerstörung auch bei

den tuberösen Prozessen erklärt werden können. Wenn aber bacillenarme, nicht „lepromatöse" Prozesse in Haut oder Nerven zu den bacillenreichen hinzutreten, resp. die einzelnen Leprome wirklich in solche übergehen, so werden wir am ehesten eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus annehmen müssen. Diese wird durch die kürzer oder länger dauernde Vegetation der Bacillen erhöht; es kommt eine „allergische" Ueberempfindlichkeit zustande und diese bedingt an alten und neuen Herden die Einstellung auf die Charakteristika des maculo-anästhetischen Prozesses. Daß eine solche Umstimmung nicht am ganzen Körper gleichzeitig stattfindet, und ebenso, daß sie bei den verschiedenen Individuen mit sehr verschiedener Schnelligkeit vor sich geht, das sind von anderen Krankheiten wohlbekannte Erscheinungen. So kann die Mischung von tuberösen mit „nicht-tuberösen" (makulösen oder — für alle Organe ausgedrückt — bacillenarmen, nicht spezifisch entzündlichen) und mit tuberkuloiden Elementen zustande kommen. Es sind dann entweder die tuberösen die älteren und die nicht-tuberösen die frischeren, schon unter der veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus entstandenen, oder es sind die letzteren die ältesten, weil aus den tuberösen unmittelbar umgewandelten. Wenn wir bedenken, daß auch nach den Tierversuchen tote Leprabacillen sehr lange an Ort und Stelle unverändert liegen bleiben können, so ist es klar, daß auch schon bei veränderter Reaktionsfähigkeit des Organismus tuberöse Herde mit ihrem charakteristischen Bacillenreichtum sich sehr lange als solche halten können. Ich erinnere hier an das Nebeneinander von tuberösen und tuberkuloiden Veränderungen in den innern Organen. Unter der Voraussetzung, daß die letzteren sich wirklich als leprös erweisen (s. o. SCHÄFFER), würde die eben gegebene Darstellung uns ein Verständnis für diese auffallende Tatsache eröffnen. Nimmt die Reaktionsfähigkeit unter dem Einfluß der Infektion immer weiter zu, so kann die vollständige Umwandlung einer tuberösen Lepra in eine maculo-anästhetische zustande kommen, was nach HANSENS oben zitierter Meinung die Regel ist, falls es die tuberös Leprösen erleben (im Gegensatz dazu nach LIE & GLÜCK nur ausnahmsweise). Es ist bei dieser Auffassung auch verständlich, daß die maculo-anästhetischen Fälle diejenigen sind, bei welchen auch eine vollständige Ausheilung, selbstverständlich mit Defekt, nach dem fast allgemeinen Urteil am ehesten zustande kommt. Ja, es wäre auch erklärlich, wenn nach längerem vollständigen Stillstand des Prozesses bei wieder verminderter Reaktionsfähigkeit ein neuer Ausbruch zustande käme, und wenn bei wirklich vollständiger Heilung, d. h. Bacillenvernichtung oder bei vollständiger Abkapselung der Bacillen durch allmähliche Wiederherstellung des Status quo selbst eine Neuinfektion möglich wäre (IMPEY).

Die zweite Möglichkeit des zweiten Falles besteht darin, daß bei von vornherein (in dem obigen Sinne) maculo-anästhetischen Fällen tuberöse Herde sich entwickeln. Das scheint a priori schwerer verständlich. Wir wissen doch aber, daß sowohl unter dem spezifischen Einfluß einer Infektion als auch durch nichtspezifische Einflüsse die Reaktionsfähigkeit eines Organismus auch abnehmen und damit die Wachstumsfähigkeit der Erreger gesteigert werden kann. Bei der Lepra scheint das seltener zu sein, als die Zunahme der Reaktionsfähigkeit. Wenigstens sind, so weit ich sehe, die erfahreneren

Autoren der Meinung, daß die Umwandlung der tuberösen in die maculo-anästhetische Form relativ häufiger vorkommt, als das Umgekehrte (nach LELOIR, NEISSER, H. FOX, AUGIER, BIEHLER u. a. ist das letztere selten, nach PETRINI kommt es kaum vor, nach DOHI ist es im Terminalstadium der Nervenlepra nicht selten, nach KLINGMÜLLER ist es sogar häufiger, wobei er allerdings zweifelt, ob nicht die anästhetischen Symptome vielmehr durch histologische Veränderungen tuberöser Natur bedingt werden; IMPEY hat oft bei sehr chronischen Fällen von Nervenlepra Knoten sich entwickeln sehen, die er auf Reinfektion zurückführt).

Die lokale Umwandlung von makulösen Lepraherden mit ihrer nicht granulierenden bacillenarmen Entzündung in eigentliche Leprome, welche UNNA als Embolisierung der „Neurolepride" gedeutet hat, hat auch KLINGMÜLLER konstatiert. Er sieht „in dieser Tatsache des selbständigen von der Ausbreitung der Lepride unabhängigen Weiterwachsens der Leprome einen grundlegenden, auf histologischer Basis fußenden Unterschied zwischen beiden Formen der Lepra", ich aber nur die Möglichkeit, daß bei veränderter Reaktionsfähigkeit die eine Form auch in loco in die andere übergeht.

Wie ersichtlich, stützt sich die vorstehende Darstellung wesentlich auf unsere neueren Erfahrungen über die Bedeutung der immanenten (angeborenen) oder erworbenen (spezifischen und eventuell auch nichtspezifischen) Empfindlichkeit, resp. Reaktionsfähigkeit des Organismus für die Erklärung des Gehalts des Krankheitsproduktes an den Erregern, seiner Struktur und des klinischen Ablaufs der Infektionskrankheit. Ich bin mir natürlich bewußt, daß dabei vielfach Voraussetzungen gemacht werden mußten, die wegen Mangel an tierexperimentellem Material und an f o r t l a u f e n d e n Untersuchungen einzelner Fälle nicht bewiesen werden können.

Es wäre nicht berechtigt, wenn man schon jetzt über die Natur der bei den Reaktionsprozessen in Wirkung tretenden Antikörper (Lysine etc.) Hypothesen aufstellen wollte. ARNING stimmt im allgemeinen meinem Gedankengang zu. Er meint, daß die Verschiedenheit der Krankheitsäußerungen nicht so sehr durch Verschiedenheiten in der Virulenz, als durch die Reaktion des Organismus und seiner örtlich und zeitlich verschiedenen Anpassungsfähigkeit an den Eindringling zu erklären sei, vor allem aber auch durch die verschiedene Anpassungsfähigkeit des eindringenden „neuen Wesens an den neuen Wirt". Das letztere scheint mir eine nicht notwendige Komplikation der Hypothese. Bei der tuberösen Lepra kommt es nach ARNING ebenfalls zu einer Lyse vieler Bacillen, aber zu langsam, als daß sie eine deletäre Wirkung entfalten könnten. Bei der maculo-anästhetischen Lepra sollen nach ARNING wenige Bacillen eindringen (eine Hypothese, die wir nicht brauchen, s. ob.), durch starke Reaktion des Organismus ihrer Fetthülle beraubt werden und auf diese Weise besonders schädlich wirken (daher Auffinden der MUCHschen Granulaform; siehe oben). Doch wissen wir von Differenzen der pathogenen Wirkung der säurefesten und nicht säurefesten Bacillen noch nichts und die MUCHschen Formen, über welche die Akten ja noch nicht geschlossen sind, können neben den säurefesten Formen, die sich doch auch bei diesen Prozessen finden, z. B. als noch widerstandsfähigere Formen gelten, oder man findet sie, weil mit der MUCHschen Methode alle Formen dargestellt werden, die Chancen der Auffindung also größer sind.

Noch zwei Punkte verdienen in diesem Zusammenhang der Erwähnung, weil sie mir für das Vorhandensein von U e b e r e m p f i n d l i c h k e i t s r e a k t i o n e n im Organismus zu sprechen scheinen. Das sind einmal die Allgemein- und Lokalreaktionen bei den akuten Schüben speziell der tuberös Leprösen. Schon die erste Eruption kann in diesem Sinne aufgefaßt werden, weil sie ja in einem ganz gewiß schon seit einiger Zeit infizierten Organismus stattfindet. Noch be-

weisender aber scheinen mir die späteren Schübe zu sein, welche, so weit ich nach der Literatur beurteilen kann, intensivere Erscheinungen bedingen, als der erste. Das hohe Fieber, die Anschwellung der bestehenden Leprome, der partielle Rückgang solcher — all das ähnelt starken Tuberkulinreaktionen (s. oben Lie), wobei allerdings, wie erwähnt, die Ursache dieser akuten Schübe im wesentlichen unbekannt ist.

In zweiter Linie aber erinnern an gewisse Ueberempfindlichkeitsreaktionen auch die plötzlich aufschießenden pemphigoiden Blasen und Nekrosen bei der maculo-anästhetischen Form (besonders auch bei der „Lepra lazarina"). Ihre Deutung als Trophoneurose ist sehr dubiös, wenngleich nicht geleugnet werden kann, daß ähnliche Dinge bei anderen Nervenkrankheiten vorkommen. Auf Traumen können sie, auch nach meiner persönlichen Erfahrung, keineswegs immer zurückgeführt werden. Doch können unzweifelhaft hämatogene Bacillenimporte in die Haut auf dem überempfindlichen Terrain solche Reaktionen hervorrufen. In diesem Sinne sprechen eventuell vorausgehende Fieberattacken, rheumatoide Schmerzen, die Akuität des Ausbruchs, die Prädilektion für Hände, Füße, Ellbogen und Knie, während die von Hansen & Looft für die nervöse Entstehung verwertete Symmetrie auch die von mir vertretene Hypothese stützen kann.

Ich habe es bisher absichtlich vermieden, die Darstellung dadurch zu komplizieren, daß ich überall als Analoga zu der vorgetragenen Auffassung unsere Erfahrungen bei Tuberkulose und Syphilis heranzog. Aber da meine Darstellung doch zum großen Teil auf diesen basiert und da es seit langer Zeit üblich ist, die allgemeine Pathologie der Lepra mit der ihrer beiden „Schwesterkrankheiten" zu vergleichen, so möchte ich diesen Abschnitt nicht schließen ohne — in möglichster Kürze — auf die Analogien und Differenzen hingewiesen zu haben.

Die Lepra steht in der Pathologie unzweifelhaft der Tuberkulose am nächsten — so sehr, daß ältere Autoren, selbst solche, welche von den Leprabacillen noch nichts wußten, nicht bloß die Aehnlichkeit hervorhoben, sondern sogar mehr oder weniger an Wesensgleichheit glaubten (Danielssen). Selbst in neuester Zeit sind solche Ideen noch ausgesprochen worden (z. B. Vintras) und es läßt sich nicht leugnen, daß einzelne Tierversuche, die als zufällige Tuberkulose-Uebertragungen gedeutet worden sind, doch an die Möglichkeit denken lassen, daß man auch mit leprösem Material eine der Tuberkulose ähnliche Tierkrankheit erzeugen könne. Ich möchte hier speziell auf die Versuche von Melcher und Ortmann etc., ferner auf die eigenartigen Resultate Thiroux' hinweisen, sowie auf meinen eigenen Fall, bei dem Gémy mit dem histologisch tuberkuloiden Material anscheinend eine Tuberkulose erzeugt hat (?). Wenn die Leprabacillen auch beim Menschen ein der Tuberkulose ganz ähnliches Bild bedingen können, so ist die Möglichkeit zuzugeben, daß das unter Umständen, die wir natürlich ganz ebenso wenig beurteilen können, wie beim Menschen, auch beim Tier einmal gelingt. Diese Verhältnisse bedürfen jedenfalls noch des eingehendsten Studiums. Auch die biochemischen Analogien (cf. die serologischen Untersuchungen, speziell auch die der Muchschen Schule) müssen immer weiter studiert werden.

Natürlich kann von unserem Standpunkt aus von einer Identität der Tuberkulose und der Lepra nicht die Rede sein. Aber wenn wir an die Differenzen der Hühnertuberkelbacillen gegenüber denen des Menschen denken, so liegt die Möglichkeit nahe, anzunehmen, daß der Leprabacillus nur etwas weiter vom Tuberkelbacillus entfernt ist, als dessen einzelne Varietäten voneinander.

Die Differenzen des Lepra- und Tuberkelbacillus sowie die Unterschiede im klinischen Bilde bedürfen hier nicht mehr einer näheren Darlegung. Was die Histologie angeht, so gibt es bei beiden Krankheiten:

1. Reichliche Bacillen und nicht spezifisch entzündliche (d. h. speziell von Riesen- und Epithelioidzellen ganz oder relativ freie) Gewebsreaktion, z. B. akute

miliare Tuberkulose, ulzeröse Tuberkulose der Haut und Schleimhaut, frische Inokulationstuberkulose an der Meerschweinchenhaut nach den Versuchen LEWANDOWSKYs (wahrscheinlich aber auch oft menschliche Inokulationstuberkulose in den ersten Stadien) — bei der Lepra „Primäraffekt" (?) und tuberöse Lepra.

2. Spärlichere Bacillen und typisch tuberkulöse Gewebsreaktion (Riesenzellen, Nekrose, Knötchenbildung) bei der gewöhnlichen subakuten bis chronischen Tuberkulose und bei der tuberkuloiden Lepra.

3. Minimale bis nicht mehr nachweisbare, resp. wirklich abgestorbene Bacillen und nichtspezifische entzündliche Gewebsreaktion, bei manchen der sogenannten Tuberkulide, bei gewissen Arthritiden, bei der „Tuberculose sans follicule" mancher innerer Organe. Bei der Lepra die typischen maculo-anästhetischen Formen.

Der Unterschied liegt wesentlich darin, daß bei der Tuberkulose die zweite Form die gewöhnliche und daher typische ist, daß 1 und 3 aber zum mindesten weniger bekannt sind, während bei der Lepra die erste und dritte die beiden gut studierten und häufigen, die zweite die (bisher?) seltenste und daher atypische ist. Dabei kommen aber bei beiden Krankheiten unzweifelhafte Uebergänge und Mischformen vor.

Auch bei der Tuberkulose ist man im allgemeinen geneigt, die Differenzen in der Gewebsreaktion, wie im Gesamtverlauf der Krankheit, auf Eigentümlichkeiten des Organismus zurückzuführen (immanente Disposition — von vornherein oder sich im Laufe des Lebens manifestierend — äußere ungünstige Einwirkungen, spezifische Allergie durch die Erkrankung im Sinne einer gesteigerten, aber auch einer verminderten Reaktionsfähigkeit), ganz wie ich das oben für die Lepra auseinandergesetzt habe. Die meist symmetrisch auftretenden akuten pustulösen und nekrotischen Tuberkulide bis zum sogenannten „Erythema gangraenosum" (cf. „Lepra lazarina") bei chronischer Tuberkulose, die jetzt vielfach als Ueberempfindlichkeitsreaktion der Haut gegen hämatogenen Bacillen-Import aufgefaßt werden; die Möglichkeit, daß z. B. ein Lupus bei schwerer innerer Tuberkulose in eine bacillenreiche Tuberkulose übergeht; bei sicher hämatogenen Schüben der Tuberkulose (z. B. nach Masern) das eine Mal, bei Gleichbleiben oder Vermehrung der Reaktionsfähigkeit, multiple chronische Tuberkulose, z. B. Lupus, das andere Mal, bei Verminderung der Reaktionsfähigkeit, akute Tuberkulose — all das sind naheliegende Analogien zu den oben für die Lepra angeführten, die Bedeutung der Reaktionsfähigkeit des Organismus illustrierenden Momenten. Bei der Tuberkulose ist die Erkenntnis der in ihrer Wirkung auf den Organismus so verschiedenen akuten, bacillenreichen und chronischen bacillenarmen Formen schon längst anerkannt. Aber man ist sich auch schon längst über die Möglichkeit ihrer Kombination wie des Uebergangs der einen in die andere klar, und man weiß wie mannigfaltig und im einzelnen schwer eruierbar die Momente sind, welche auf die Gestaltung des Krankheitsbildes einwirken. Stärker ausgeprägt ist die Differenz zwischen den verschiedenen Formen der Lepra wohl auch kaum und nur die „Neurotropie" der Leprabacillen bedingt den größeren klinischen Unterschied, welcher sich aber nach meinen obigen Darlegungen vom allgemein-pathologischen Standpunkt in nichts anderes auflöst, als in die verschiedene Einwirkung des bacillenreichen und des bacillenarmen Prozesses auf die Nervensubstanz.

Es kommt endlich bei der Lepra auch eine Reaktion auf Tuberkulin, das spezifische Produkt der Tuberkelbacillen vor (siehe unten bei Diagnose), die allerdings, da es sich nicht um ein für die Lepra wirklich spezifisches Produkt handelt, zur Abschätzung der Empfindlichkeit nicht in dem Sinne zu brauchen ist, wie bei der Tuberkulose, bei der im allgemeinen die starke Reaktion bei den chronischen, bacillenarmen Formen (Skrofulose?), die schwache oder aufgehobene bei schweren, bacillenreichen als Maßstab der Reaktionsfähigkeit dienen kann, und die Empfindlichkeit, wie es die Theorie voraussetzt, zu dem Bacillengehalt in umgekehrtem Verhältnis steht. BABES betont, daß die Leprösen viel empfindlicher gegen alle möglichen Bakterienprodukte, Sera und irritierenden Substanzen sind, als die Tuberkulösen (siehe unten).

Die von alters her als zweite Schwester der Lepra angesehene Syphilis ist durch die Entdeckung der Spirochaeta pallida weiter von ihr abgerückt, aber doch mehr vom deskriptiv-naturwissenschaftlichen, als vom allgemein-pathologischen oder auch biologischen Standpunkt. Denn die klinischen und histologischen Analogien zwischen den beiden Krankheiten sind doch nichts als der Ausdruck biologischer Verwandtschaft der Erreger. Dazu ist auch noch die

natürlich nur relative Uebereinstimmung in biochemischen (Komplementbindung) ja, selbst in medikamentösen Reaktionen (Jod, Hg, s. oben und unten) gekommen. Wenn die Wassermannsche Reaktion bei der maculo-anästhetischen Lepra viel seltener vorkommt, als bei der tuberösen, so entspricht das freilich nicht dem Verhalten bei der tertiären und sekundären Lues; denn auch bei der ersteren ist sie meist positiv. Eher läßt es an das seltenere Vorhandensein der positiven Blutreaktion bei Tabes denken. Doch sind die Grundlagen der Komplementbindung auch bei der Lues noch zu wenig bekannt, um auf Vergleiche über ihr Vorkommen bei den verschiedenen Formen Schlüsse zu bauen. Ich weise nur auf folgende Vergleichs- und Differenzpunkte der allgemeinen Pathologie von Lues und Lepra hin.

Beim Primäraffekt wie bei der Inokulationstuberkulose der Tiere (und des Menschen?) zahlreiche Mikroben, die allmählich spärlicher werden. Im Beginn der sogenannten Sekundärperiode die erythematösen Reaktionen, welche zur schnellen lokalen Vertilgung der Spirochäten ausreichen (wie bei den leprösen Erythemen), und zwar wahrscheinlich wegen der zu dieser Zeit frisch erworbenen starken Reaktionsfähigkeit. Dann in der weiteren Sekundärperiode die verminderte Reaktionsfähigkeit mit der starken Spirochäten-Vegetation, und der relativ wenig spezifischen und (im Verhältnis zur Roseola) massigeren entzündlichen Gewebsveränderung, wobei aber die Reaktionsfähigkeit des Organismus und damit die spontane Heilfähigkeit der papulösen Produkte doch viel stärker ist oder wenigstens viel schneller zur Involution führt, als bei der tuberösen Lepra. Allmählich unter dem Einfluß dieser stärkeren Spirochäten-Vegetation die „tertiäre Umstimmung", d. h. die höchste Reaktionsfähigkeit mit so oft nekrotischer und auch tuberkuloider Gewebsreaktion. Bei der Syphilis aber wechseln Perioden passagerer Immunität („Anergie" Sieberts) mit solchen einer allmählich oder plötzlich veränderten Reaktionsfähigkeit. Aehnliches kann auch bei der Lepra der Fall sein (akute Schübe!), wobei das Bestehenbleiben der tuberösen und makulösen Lepraherde auf die größere Resistenz selbst der toten Bacillen zurückgeführt werden kann (im Gegensatz zu den viel labileren Spirochäten). Dazu kommen: die Möglichkeit der Kombination sekundärer und tertiärer Formen (cf. Lepra mixta) und zwei weitere Formen: 1) die maligne Lues mit ihrer übermäßig starken, aber wenig spezifischen Gewebsreaktion und den spärlichen oder anscheinend fehlenden Spirochäten, eine Art von Ueberempfindlichkeit des Organismus und speziell der Haut, welche trotz aller klinischen Differenzen mit den Tuberkuliden, aber auch mit den pemphigoiden und ulzerösen Formen der anästhetischen Lepra Analogien aufweist; und 2) die sogenannten meta-, oder parasyphilitischen Erkrankungen, besonders des Nervensystems, bei denen — wie bei der Nervenlepra — die Degeneration des Nervengewebes die Hauptrolle spielt und die auch der Spirochäte den Charakter eines neurotropen Mikroben aufprägt, wobei allerdings die noch immer dubiöse Genese des Nervenprozesses von dem der Lepra der peripheren Nerven verschieden ist. Bei der letzteren im allgemeinen unmittelbare Fortleitung des spezifischen Vorganges von anderen Geweben die Nerven entlang, bei der ersteren entweder hämatogene Invasion des Nervensystems mit den Spirochäten in früher oder später Zeit oder toxische Schädigung. Diese Differenz in der Genese macht es auch jetzt schon in einem gewissen Grade verständlich, daß sich bei der Lepra die Neurotropie speziell auf das periphere, bei der Lues speziell auf das zentrale Nervensystem bezieht. Dabei sind aber im zentralen Nervensystem auch bei der Lepra Degenerationserscheinungen vorhanden, welche selbst mit der Tabes verglichen worden sind (Ehlers u. a.); Nonne meint, daß (neben anderen Vergleichsmomenten) mit dem Vorkommen der Tabes speziell nach anscheinend leichten syphilitischen Affektionen die Rückenmarksveränderungen bei der milderen anästhetischen Lepra übereinstimmen.

Bei der Lues hat man die Differenzen in den einzelnen Stadien schon lange durch die durch die Krankheit bedingte „Umstimmung" des Organismus zu erklären versucht, deren Ausdruck gegeben ist in der geringen Zahl der Infektionserreger im Spätstadium und in der damit sehr wohl in Uebereinstimmung stehenden Intensität der Abwehrerscheinungen, d. h. in der Neigung zu chronisch entzündlichen Prozessen mit nekrobiotischen und tuberkuloiden Gewebsläsionen. Auch in der Spätperiode ist sehr wohl die Möglichkeit vorhanden, daß die Zahl der Spirochäten im Beginn einer tertiären Läsion an der Stelle der Erkrankung keineswegs spärlich ist. Aber, wie das die Finger-Landsteinerschen Experimente so eklatant dargetan haben, auch bei zahlreicher Spirochäteninvasion in einem spätsyphilitisch umgestimmten Organismus wird die „tertiäre" Proportion zwischen Mikrobenzahl und Gewebsreaktion schnell hergestellt.

Bei allen drei Krankheiten spielen also Umstimmungserscheinungen eine wesentliche Rolle. Am reinsten kommt das bei der Syphilis zutage, und die Möglichkeit, die Syphilis in Früh- und Spätstadien nicht bloß nach der Zeit, sondern ganz besonders nach der Qualität der Krankheitssymptome einzuteilen, ist nur der Ausdruck dafür, daß sich bei ihr die Umstimmungserscheinungen fast gesetzmäßig, aber doch mit zahlreichen Ausnahmen (tertiäre Symptome in der Früh-, sekundäre Symptome in der Spätperiode und selbst Kombination beider) abspielen. Die Abgrenzung einer tertiären Periode bei der Lepra (Gougerot) mit lokalen bacillären Herden und nicht bacillären trophoneurotischen Ulzerationen ist aber bisher nur in sehr gekünstelter Weise möglich. Bei der Tuberkulose spielen diese Umstimmungserscheinungen unzweifelhaft ebenfalls eine große Rolle, aber sie sind sehr viel unregelmäßiger und augenscheinlich durch vielfache andere Momente unterbrochen. Bei der Lepra ist die Regelmäßigkeit in der Umstimmung wahrscheinlich größer als bei der Tuberkulose, geringer als bei der Syphilis; sie steht in der Mitte zwischen beiden.

Der Hauptunterschied zwischen der Lepra und der Syphilis aber besteht darin, daß bei der letzteren die Reaktion in der Frühperiode so stark ist, daß sie zur mehr oder weniger vollständigen Vernichtung der Mikroben an der Stelle des Krankheitsherdes führt, während sie bei der tuberösen Lepra so schwach bezw. vorübergehend ist, daß die Bacillen sich lange Zeit ungehindert vermehren können. Die anästhetische Lepra verhält sich von vornherein oder sehr bald im wesentlichen wie die tertiäre Lues, aber insofern auch der sekundären ähnlich, als die makulösen Eruptionen dieser ja auch eine größere Tendenz haben, spontan abzuheilen, als bei der tuberösen Lepra. Bei der Tuberkulose, namentlich wenn wir die Tuberkulide hinzunehmen, kommen alle diese Varianten ebenfalls vor, aber in viel ungeregelterer Weise.

Was endlich die Infizierbarkeit angeht, so ist diese bei der Syphilis anerkanntermaßen eine allgemeine (für alle Individuen, die noch nicht von Spirochäten invadiert sind). Bei der Tuberkulose müssen wir, auf Grund z. B. der Nägelischen Untersuchungen, das gleiche annehmen. Aber eine große Zahl von Menschen überwindet die Infektion dauernd oder vorübergehend. Bei der Lepra wissen wir von diesen Verhältnissen noch zu wenig. Wie weit eine besondere Disposition notwendig ist (s. oben) oder wie weit die Infektionsbedingungen kompliziert und daher seltener realisiert sind, wie weit endlich in Lepraländern Formes frustes der Lepra ohne klinische Erscheinungen vorkommen, wie überall bei der Tuberkulose, so daß also die Infektion ähnlich verbreitet wie bei der Tuberkulose, die manifeste Erkrankung aber seltener wäre, das kann erst durch spätere Untersuchungen erkannt werden.

Diagnose.

(Bakteriologische Diagnose, Reaktionen auf Jod, Leprin, Tuberkulin etc.)

Ich habe hier natürlich nicht auf die klinische und anatomische Differentialdiagnose der Lepra einzugehen*). Nur über den Bacillennachweis und über einige biologische Reaktionen will ich das Notwendigste berichten.

Daß die Diagnose in letzter Linie auf dem Bacillenbefund beruhen muß, ist selbstverständlich. Daß tinktorielle Differenzen kaum verwertbar sind, ist oben zur Genüge betont. Bei jedem auf Lepra verdächtigen Fall muß in erster Linie die Nasenschleimhaut untersucht werden. Sehr oft gelingt der Nachweis der Bacillen in Haufen und Bündeln und in den Zellen auf den ersten Blick. Daß vereinzelte säurefeste Stäbchen noch nicht mit Sicherheit als Leprabacillen zu diagnostizieren sind, ist ebenfalls erwähnt. Findet man im Nasensekret keine Bacillen, so kann man auch Stückchen der Nasenschleimhaut exzidieren (Uhlenhuth).

---

*) Abgesehen von einer großen Zahl von Dermatosen, von Hauttuberkulose und Syphilis kommen natürlich speziell Nervenkrankheiten (besonders Syringomyelie), ferner Ainhum und die von Plehn beschriebene Pseudolepra in Frage.

Ebenso können in den Haut-, Mund- und Rachengeschwüren tuberöser Lepra die Bacillen in typischer Anordnung und Masse in Abstrichpräparaten meist leicht gefunden werden. Auch in Schuppen (nach Kalilaugebehandlung, KLINGMÜLLER), im Schweiß, in den verschiedensten Hauteffloreszenzen kann man gelegentlich Bacillen finden. Sind Geschwüre nicht vorhanden, so kann man (das ist wohl immer noch das einfachste und sicherste) ein Stückchen exzidieren, von der Schnittfläche ebenfalls Abstrichpräparate machen und weiterhin Schnitte anfertigen. Man kann aber auch energisch komprimierte und anämisierte Hauteffloreszenzen punktieren (v. HOUTUM und L. HERMANN) und die exprimierte Gewebsflüssigkeit in Abstrichen untersuchen. Die Beimischung von Blut ist dabei möglichst zu vermeiden, weshalb EHLERS, BOURRET und WITH eine Kapillarpipette zur Punktion und zum Ansaugen der serösen Flüssigkeit empfehlen; MARCHOUX & BOURRET benutzten allerdings geradezu einen Tropfen Blut aus dem Leprom. Man kann auch frische, exzidierte oder ausgekratzte oder auch in Alkohol fixierte Stückchen in ClNa-Lösung feinst verreiben und antrocknen oder aus dem Zentrifugat Bacillenpräparate (eventuell mit Zuhilfenahme von Verdauungsfermenten) machen (ALVAREZ und ähnlich JONATHAN T. MACDONALD und ZENONI). Besonders die Antiforminmethode UHLENHUTHS ist für verschiedenes Material (Nasenschleim, Sputum, Hautstücke, Blut etc.) schon mit Vorteil benutzt worden (z. B. SUGAI, MERIAN) und gewiß namentlich für bacillenarme Präparate am meisten zu empfehlen. In welchem Umfang die von E. HOFFMANN vorgeschlagene Punktion der Lymphdrüsen Resultate ergeben wird, bleibt abzuwarten. Unsicher ist die Anlegung von Blasen auf oder in der Nachbarschaft von Lepromen mit Cantharidenpflaster, mit Verbrennung etc. (cf. z. B. KLINGMÜLLER & WEBER, SUGAI & OHASHI). Die Resultate scheinen jedenfalls oft negativ zu sein, so lange der Blaseninhalt klar ist (KANTHACK & BARCKLAY). Fixationsabszesse mit Terpentinöl haben EHLERS keine positiven Erfolge ergeben.

Auch der Nachweis von Bacillen im Blut kann versucht werden, trotzdem er natürlich viel schwieriger und unsicherer ist, als der im Gewebe (GOUGEROT verteilt nach der Methode von LOEPER-LUSTE 5 ccm aus der Vene entnommenes Blut in 150 ccm $^1/_3$ Alkohol, zentrifugiert und färbt die Ausstrichpräparate nach ZIEHL).

Wo sehr reichlich Leprabacillen vorhanden sind, erübrigt sich die Differentialdiagnose gegenüber der Tuberkulose durch das Tierexperiment, speziell wenn Schnitte zur Verfügung stehen, in denen dann auch noch die charakteristische Struktur des Gewebes zu Hilfe kommt.

Viel schwieriger aber ist der Bacillennachweis bei den maculo-anästhetischen und gelegentlich selbst bei gemischten Fällen. Abgesehen von der Untersuchung der Nase, des Blutes (PRUSZ bei „MORVANscher Krankheit", PETRINI, KUTZNITZKY), der Gewebsflüssigkeit, von Vesikator- und Brandblasen von makulösen oder anästhetischen Stellen [KALINDEROS Methode der Blasenerzeugung ist trotz einiger positiver Erfolge (z. B. PETRINI), ebenso wie die Untersuchung spontaner Blasen (cf. oben und BRIEGER, ARISTIDI BEY, SAVAS) gerade bei den anästhetischen Formen meist erfolglos (BABES, BODIN, NEISSER, PITRES, SABRAZÈS)] wird man vor allem auch Hautstückchen sogar aus makroskopisch normaler, anästhetischer Haut (PETRINI) exzidieren und zwar mit dem subkutanen Gewebe (um auch größere Nervenästchen mit zu erhalten) und wird oft viele Schnitte untersuchen müssen (Färbung mit Karbolfuchsin und vorsichtige Säureentfärbung, nach meinen Erfahrungen am besten ohne Gegenfärbung, weil diese einzelne Bacillen entfärben kann, speziell auch MUCHsche Färbung). Bei der Wichtigkeit der Diagnose wird man bei einzelnen Fällen auch die Exzision eines Stückes aus einem verdickten Nerven nicht scheuen (PITRES-SABRAZÈS, CRAMER, ARNING-NONNE etc.). Doch ist diese nach LÄHR nur bei hochgradigen Nervenverdickungen zu empfehlen, also gerade bei an sich wenig zweifelhaften Erkrankungen, und der negative Befund beweist natürlich nichts.

Wegen der eventuellen Notwendigkeit der Differentialdiagnose zur Tuberkulose (tuberkuloide Formen!) wird man gerade in solchen Fällen mit dem erkrankten Gewebe auch Tierversuche (Meerschweinchen, vordere Kammer beim Kaninchen, BAUMGARTEN) vornehmen.

Von den „biologischen Reaktionen" habe ich die Komplementbindungsmethode schon eingehend besprochen. Praktisch hat sie fürs erste noch kaum eine große Bedeutung, soweit sie mit syphilitischem oder Extrakt aus normalen Organen vorgenommen wird. Denn Syphilis ist nur selten mit

Bestimmtheit auszuschließen. Die tuberöse Lepra ist auch ohne das fast immer leicht bakteriologisch zu diagnostizieren. Bei der oft so viel schwieriger zu erkennenden maculo-anästhetischen Form ist der Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion augenscheinlich viel öfter negativ. Wie weit die Methode mit spezifischem (leprösem) Antigen, mit Tuberkulin und mit ätherischem Tuberkelbacillenextrakt praktisch wirklich von Wert ist, kann noch nicht mit Bestimmtheit behauptet werden.

Unter den Reaktionsvorgängen, welche man am kranken Menschen selbst erzeugen kann, möchte ich in erster Linie den am längsten bekannten erwähnen, namentlich die Reaktion Lepröser auf Jodpräparate. Schon DANIELSSEN hat diese zur Diagnose der Lepra und sogar zur Konstatierung ihrer Heilung verwerten wollen. Nach der eingehenden Darstellung SIEBERTS sind die Dosen, welche zur Reaktion bei den einzelnen Kranken notwendig sind, sehr verschieden (meist eine einmalige Dosis von 2—3 g Jodkali, manchmal mehrere solche Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen). Nach 8 Stunden treten ein: Fieber bis 40°, Spannung, Rötung und Schwellung der Krankheitsherde auf Haut und Schleimhaut, eventuell auch Blutungen und hämorrhagische Blasen; bei kleinen Dosen manchmal nur lokale, bei alten Fällen wenig Reaktion. Auch andere Jodpräparate, z. B. Jodipin (URBANOWITSCH) können das gleiche Resultat bedingen. Es sind aber keineswegs alle Leprösen reaktionsfähig (die maculo-anästhetischen Fälle, welche ich geprüft habe, reagierten auf Dosen bis 4 und 6 g pro die nicht). Ob bei wirklich sehr großen Dosen, 10—20 g pro die, die Reaktion doch noch auftreten würde, bleibt zu prüfen. Bei Nervenlepra scheint die Reaktion häufiger auszubleiben, als bei tuberöser. Doch besteht bei der letzteren augenscheinlich keine deutliche Proportion zu dem Bacillengehalt. Gewöhnung ist in SIEBERTS Fällen nicht eingetreten, wohl aber bei einem Patienten von MARCHOUX & BOURRET. Hypothetische Erklärung der Reaktion nach SIEBERT: Entweder Vorhandensein einer im Lepragewebe gebildeten Substanz, welche mit Jod einen neuen die Reaktion veranlassenden Körper bildet, oder Alteration der Blutgefäße bei der Lepra, durch welche die lokal schädigende Wirkung des Jod bedingt wird. Durch diese gehen dann toxische Stoffe in die Zirkulation und bedingen die Allgemeinreaktion. Die Experimente von MARCHOUX & BOURRET an einem mit Lepra inokulierten Affen haben beweisende Resultate nicht ergeben. Diese Autoren haben die Jodreaktion zu erklären versucht durch das Freiwerden von Giften aus den infolge der Jodwirkung lebhafter phagocytierten und zerstörten Leprabacillen. Doch hat SOREL durch Tierversuche mit Jodkali und Tuberkulose die Differenzen der Jodkali- von der Tuberkulinreaktion und damit auch die Unrichtigkeit der von MARCHOUX & BOURRET gegebenen Erklärung beweisen zu können geglaubt. Auf der Höhe der Reaktion sind von einzelnen Autoren (WOLF, KLINGMÜLLER) Bacillen im Blute gefunden, von anderen vermißt worden. LEREDDE & PAUTRIER haben angegeben, daß es gelänge, nach Jodkalidarreichung (2—4 g pro die) im Nasensekret Bacillen auch bei solchen Patienten nachzuweisen, bei denen sie vorher vermißt wurden (3 Fälle); ebenso JEANSELME und MARCHOUX & BOURRET. Bei den Versuchen der letzterwähnten Autoren verschwanden die Bacillen nach Ablauf der Reaktion wieder aus der Nase; sie waren während der Reaktion sowohl in den eitrig gewordenen Knoten als im Nasensekret meist in der Gegenfarbe gefärbt und alle granulös. Zugleich bestand eine Leukocytose. Bei meinen Kranken ist das nicht gelungen, vielleicht, weil (wie in einem Fall LEREDDE & PAUTRIER) kein Schnupfen eintrat.

Reaktionen auf andere chemische Substanzen, wie Chaulmoograöl (TOURTOULIS & DÖNITZ), Gurjunbalsam, Cantharidin (FAVRAT & CHRISTMANN), Salvarsan, sind bei Lepra ebenfalls beobachtet, aber noch nicht genügend studiert worden.

Neben diesen Stoffen unterscheidet BABES noch 4 andere Gruppen, welche „den leprösen Organismus in auffallender Weise beeinflussen", und zwar:

1) Aus dem leprösen Organismus, namentlich aus Lepromen gewonnene,

2) aus anderen säurefesten Bakterien, namentlich aus Tuberkelbacillen, dann aus weniger pathogenen ähnlichen Bakterien oder Streptotricheen hergestellte Substanzen, Tuberkulin, Tuberkelbacillenemulsion, alkoholische und ätherische Extrakte von Tuberkelbacillen, Nastin, Extrakte des Timotheusbacillus etc.,

3) lipoide Substanzen und Extrakte normaler Organe,

4) verschiedene normale und spezifische Sera.

Das Wesentlichste, was in dieser Beziehung zu erwähnen ist — praktische Bedeutung hat kaum eine der erwähnten Substanzen bisher gewonnen — ist folgendes:

Das von Babes einmal aus Lepraleichen durch Zerreibung in Glyzerinbouillon gewonnene Leprin gab analoge Reaktionen wie Tuberkulin; doch ist weder Babes selbst noch Klingmüller & Scholtz die Darstellung eines solchen Produktes wieder gelungen. Auch Nicolle hat mit einem konzentrierten Glyzerinextrakt in 3 Fällen weder Intradermo- noch Conjunctivalreaktion erhalten und Teagues Cuti-Reaktionen mit einem Extrakt aus Lepraknoten waren so gut wie erfolglos. Rake hatte schon 1891 mit Kulturen von leprösem Gewebe (Bacillen oder wenigstens ihre Produkte!) Ulzeration der Knoten (ohne Heilung der Leprome) erzielt. (Vielleicht wäre es möglich, ein solches Produkt aus den tuberkuloiden Lepraherden zu extrahieren, bei denen schon der histologische Bau auf eine dem Tuberkulin ähnliche Wirkung der in ihm enthaltenen Bacillen hinweist.)

Erwähnt werden muß auch das „Leprolin", das Rost aus seinen vermeintlichen Leprabacillenkulturen (s. oben) durch Filtration mit Glyzerinzusatz erhalten und mit dem er ähnliche Reaktionen wie mit Tuberkulin hervorgerufen hat. Gesunde sollen nicht reagieren. de Beurmann hat mit Gougerot das „Leprolin" untersucht. Er meint, daß es zum mindesten als Mazerationsprodukt von Lepromen wirke. Es bedinge sehr unregelmäßig Fieber und lokale Reaktion bei beiden Lepraformen, manchmal auch Stichreaktionen, die aber ohne diagnostische Bedeutung seien, ferner Cuti- und Ophthalmoreaktion, auch bei Tuberkulösen, Allgemeinreaktion bei Lupus vulgaris und Pityriasis rubra; es handle sich also um eine Gruppenreaktion, bei der nur die lokale Reaktion eine diagnostische Bedeutung habe. Mit dem gleichen Produkt haben Mantoux & Pautrier Intradermoreaktionen angestellt und bei Nichtleprösen, auch Tuberkulösen, nur ein flüchtiges Erythem, bei 2 Leprösen eine stärkere, zu Hämorrhagie und Schorfbildung führende Entzündung erzeugt. All das genügt natürlich speziell bei der zum mindesten sehr dubiösen Provenienz des Leprolins nicht, um ihm eine diagnostische Bedeutung zu sichern. Von weiteren Versuchen damit habe ich nichts gefunden. Lokale und allgemeine Reaktionen sind auch mit dem Nastin (s. bei Therapie) in stärkeren Dosen (Deycke, Much, Anderson, Kupfer, Wise, Ziemann), ferner mit Williams Vaccin aus seinen Streptotricheen erzielt worden.

Weit mehr als über diese Substanzen ist über die Wirkung des Tuberkulins bei Lepra gearbeitet worden. Schon bald nach seiner Entdeckung und vielfach auch später haben verschiedene Autoren seine Wirkung in subkutanen Injektionen bei Lepra untersucht (Babes und Kalindero, Arning, Martins, Joseph, Hallopeau, Neumann, Bardeleben, Kaposi, Watson Cheyne, Goldschmidt, Doutrelepont, Schwartz, Truhart, Bergmann & Hampeln, Danielssen, Kartulis, R. Koch, Kitasato, Nicolle, Dehio, Looft, Lie, die Indische Lepra-Kommission, Abraham, Donovan, Powell, C. Fox, Morrow, Cantlie, M. Morris, Campana). Die Resultate waren teils negativ, teils erhielten die Autoren allgemeine, teils allgemeine und lokale oder auch nur lokale Reaktionen. Die eingehendsten Studien in dieser Beziehung verdanken wir Babes, welcher die Tuberkulinreaktion fast bei allen Leprösen gefunden und sie auch darum in Beziehung zur Lepra und nicht zu einer koexistenten Tuberkulose gesetzt hat, weil die Reaktion bei Leprösen anders verläuft, als bei Tuberkulösen; und zwar betont Babes folgendes:

Manche Lepröse reagieren auf kleinste Dosen, andere erst auf wiederholte Injektionen und auf größere Dosen. Die Allgemeinreaktion beginnt erst nach 12 oder häufiger nach 24 (selten nach 8—10, nur bei einigen anästhetischen Fällen mit pemphigoider Eruption schon nach 2) Stunden und dauert gewöhnlich länger als bei den Tuberkulösen. Der ersten Reaktion folgt eine zweite und oft auch noch eine dritte am zweiten resp. dritten Tage (was bei der Tuberkulose sehr außergewöhnlich sei). Im Gegensatz zu der Tuberkulose kommt bei den Leprösen, wenn man täglich injiziert, eine Sensibilisierung, resp. eine Kumulation und dadurch eine starke 5—8 Tage dauernde Reaktion auch bei kleinen Dosen zustande. Das Fieber erreicht sein Maximum bei der Lepra meist erst 2—3 Tage nach der Injektion. Die Lokalreaktion fehlt gewöhnlich oder ist wenig ausgesprochen nach den ersten Injektionen; meist erscheint sie erst nach weiteren und stärkeren. Sie besteht selten in einer starken Infiltration und reichlichen Elimination oder auch in einer pseudo-erysipelatösen Affektion, meist nur in einer langsamen Krustenbildung und Eintrocknung der Leprome. Stärkere Rötung und Schwellung entwickelt sich oft erst bei späteren Fieber-

anfällen. Besserung und Verschlechterung des Allgemeinbefindens kommt vor wie bei der Tuberkulose. Die Leprösen gewöhnen sich aber augenscheinlich viel weniger an das Mittel (aber doch unzweifelhaft, z. B. nach DANIELSSEN). Bei der Nervenlepra hat BABES nur zweimal eine lokale Reaktion mit Hyperästhesie an der Stelle der Anästhesie und mit roten Flecken konstatiert (auch Besserung des Allgemeinbefindens und selbst der Intelligenz, der Sensibilität und der Motilität). Gelegentlich kann auch auf Dosen unter 1 mg eine enorm starke, mehrere Wochen dauernde selbst lebensgefährliche Reaktion eintreten (wie bei der Tuberkulose?). Auch die Lokalreaktion kann außergewöhnlich stark und von beträchtlicher Krustenbildung gefolgt sein. Gegen ätherischen Tuberkelbacillenextrakt sind Lepröse besonders empfindlich.

Im Blut wurden bei der Tuberkulinreaktion meist keine Bacillen gefunden (NEEB, NEISSER etc.), im Gegensatz zu den stets positiven Resultaten von CANTLIE. Auch in dem Pusteleiter und Blasenserum bei der Reaktion fand ABRAHAM keine Bacillen.

Vielfach sind naturgemäß die allgemeinen Tuberkulinreaktionen Lepröser auf eine koexistente Tuberkulose zurückgeführt worden. Vor allem haben das SLATINÉANU & DANIÉLOPOULO behauptet und haben diese Behauptung dadurch gestützt, daß auch die Komplementbindung mit Tuberkulin nur dann positiv sei, wenn das Serum von auf Tuberkulin positiv reagierenden Leprösen stamme. Herdreaktionen bei Leprösen haben sie nie beobachtet. BABES hat gegen die Arbeiten der genannten Autoren scharfen Protest erhoben. Speziell hat er betont, daß die Komplementbindung mit Tuberkulin ja bei Tuberkulösen meist negativ ausfalle, ihr positives Resultat also auf die Lepra, nicht auf die Tuberkulose zurückzuführen sei. Aber auch andere Autoren haben die Tuberkulinreaktion Lepröser auf die Tuberkulose zurückgeführt, z. B. ARNING, BRIEGER, BECK. Der letztere hat in einem Fall die Lungentuberkulose durch den Tierversuch erwiesen, während BABES umgekehrt mehrfach bei genauen Sektionen von Leprösen, die auf Tuberkulin charakteristisch reagiert hatten, Tuberkulose vermißt hat. Die Frage bedarf unzweifelhaft weiteren Stadiums (cf. oben S. 839, STEIN). Ich selbst habe weder bei makulöser noch bei tuberkuloider Lepra lokale Tuberkulinreaktion erhalten, auch nicht Temperatursteigerungen, die über das hinausgingen, was man bei Erwachsenen ohne manifeste Tuberkulose beobachtet.

Natürlich hat man auch die modernen Tuberkulinreaktionen bei der Lepra angewendet. Die PIRQUETsche Cutireaktion war nach PHOTINOS positiv bei 57,8 Proz., negativ bei 42,2 Proz. NICOLLE erhielt negative Resultate. BABES hat zu wenig Versuche damit gemacht.

Die Moro-Reaktion ergab bei BRINCKERHOFF einige Male leichte und verspätete Resultate, auch ohne nachweisbare Kombination mit Tuberkulose (besonders bei 3 mit Nastin behandelten Patienten).

NICOLLE hat die Intradermoreaktion (im Gegensatz zu der allgemeinen und lokalen Reaktion auf subkutane Injektionen und zur Stichreaktion, die bei den letzteren eintrat) im wesentlichen negativ gefunden und ebenso PERRIN.

In meinen eigenen Versuchen (4 Fälle) haben die kutanen Reaktionen weder an normalen noch an makulösen Stellen bei anästhetischen Patienten Positives ergeben.

Mit der Ophthalmoreaktion hatten NICOLLE und URIARTE meist negative Resultate, BRAULT 3 negative bei maculo-anästhetischer, 2 positive bei tuberöser Lepra, AMAREL & PARANHOS 17 negative und 3 positive (die letzteren bei sicherer Kombination mit Tuberkulose). In dem Material von SLATINÉANU & DANIÉLOPOULO haben unter 24 Fällen 15 reagiert, in dem von BABES 8 unter 11 (größere Menge von Tuberkulin; meist Uebereinstimmung der Ophthalmo- mit der Reaktion nach den subkutanen Injektionen; die erstere scheint weniger spezifisch zu sein, die Leprös-Tuberkulösen reagierten nicht anders als die rein Leprösen).

Die Versuche mit Injektionen von Extrakten von Pyocyaneus, Prodigiosus und von Enteroalbumose (SORNETZ) ergaben nur, daß Lepröse auf diese Stoffe energischer reagieren als Gesunde und ähnlich wie auf Tuberkulin. Auch mit Serum, z. B. mit dem von CARRASQUILLA sind Reaktionen hervorgerufen worden, die nicht als spezifisch angesehen werden können. CURRIE, CLEGG & HOLLMANN betonen ebenfalls, wie vorsichtig man in der Beurteilung von Reaktionen sein müsse, da alle möglichen Störungen im Stoffwechsel solche hervorrufen können.

Therapie.

Von der Behandlung der Lepra kann ich hier nur in aller Kürze dasjenige besprechen, was allgemein-pathologisch, resp. vom Standpunkt der spezifischen, bakteriellen, Sero- oder Chemo-Therapie von Interesse ist.

Die Lepra galt im allgemeinen als eine unheilbare Krankheit. Daß aber auch bei ihrem spontanen Ablauf Heiltendenzen vorhanden sind, kann nicht geleugnet werden, und, wie erwähnt, wird besonders von Hansen der Uebergang der tuberösen in die anästhetische Form als eine Art Heilung angesehen. Daß speziell die letztere jahre- und jahrzehntelang stabil bleiben kann, so daß man klinisch den Eindruck einer Heilung — natürlich mit den einmal gesetzten irreparablen Defekten — erhält, ist vielfach bestätigt. Wie bei der Syphilis ist allerdings die Möglichkeit von Rezidiven nie mit vollständiger Sicherheit auszuschließen, selbst wenn die biologischen Reaktionen ein negatives Resultat ergaben. Man kann also immer zweifelhaft sein, ob man von Latenz (v. Düring) oder von Heilung (Hansen) sprechen soll. Von mehr oder weniger deutlichen, meist wohl wesentlich spontanen Heilungen haben schon manche Autoren, z. B. Danielssen, Kaurin, Crespin, Cottle, Lie, Leloir, Jeanselme, Guillier & Mauclaire, Montgomery, Hutchinson, Dyer, Neumann, Ehlers & Cahnheim, Dubreuilh, Kayser & van Houtum und Tonkin berichtet. Auch das immer mehr anerkannte Vorkommen von Abortivformen, die sich in diesem Zustande erhalten, spricht im Sinne der Heilbarkeit. Hansen selbst hat (Lepra, III, p. 262) später erklärt, daß man eigentlich nie eine Heilung behaupten könne, da Lie bei anästhetischen Fällen, die lange als geheilt angesehen worden waren, Bacillen im Rückenmark und in den Nerven gefunden habe.

Diese Heilbestrebungen des Organismus, das Schwinden von Tubera und vor allem von Flecken etc., weisen ähnlich wie bei der Tuberkulose und wie bei der Syphilis auf das Vorhandensein von immunisierenden Prozessen hin, bei denen die Ueberempfindlichkeitsreaktionen des Organismus eine große Rolle zu spielen scheinen (s. bei allgem. Pathologie). Nur sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle diese Abwehrbestrebungen des Organismus nicht suffizient; sie wirken zu unvollkommen oder zu langsam, so daß meist das Individuum der Krankheit oder deren Komplikationen früher erliegt, ehe die Leprabacillen eliminiert oder für den erkrankten Organismus avirulent geworden sind.

Bei der Behandlung wird es also wie bei vielen Infektionskrankheiten notwendig sein, neben der unmittelbaren Beseitigung der Krankheitsprodukte und der Bacillen die Abwehrfunktionen des Organismus nach Möglichkeit zu unterstützen (Lie).

Dazu gehört in erster Linie die Behandlung in den frühesten Stadien (cf. Tuberkulose!) und die nicht-spezifische Allgemeinbehandlung. Es ist, soweit ich sehe, ziemlich allgemein anerkannt, daß die Leprösen, wenn sie unter günstigere hygienische Bedingungen gebracht werden, sehr wesentlich gebessert werden können. Am eklatantesten scheint das zu sein, wenn sie aus Lepraländern in leprafreie kommen. Wie weit dabei das Klima der letzteren von Bedeutung ist, ist schwer zu entscheiden. Denn wir sehen doch auch in Mitteleuropa einzelne Fälle von Lepra schwer verlaufen, und neben dem veränderten Klima kommen andererseits für die arme Bevölkerung die bessere Ernährung und Behandlung, für die einzelnen gut situierten Patienten der Wegfall der mannigfachen ungünstigen Einwirkungen, z. B. der Tropen auf Europäer, in Frage. Auch an den Wegfall der immer wiederholten Reinfektionen hat man gedacht (z. B. Marcel Sée, Guillier, Jeanselme & Mauclaire).

Wie dem auch sein mag, gute Ernährung (eine spezielle Diät hat wohl keinen Einfluß, z. B. Sandes), sorgfältige Verbände und Hautpflege überhaupt (heiße Bäder), reine Luft, Fernhalten von den Hauptinfektionsquellen der Tuberkulose, Freisein von dem täglichen Kampf ums Dasein können unzweifelhaft auch auf die Lepra günstig wirken. Zahlreiche, vielfach empfohlene Medikamente haben wohl auch nur roborierenden Einfluß.

Bei der eigentlichen Lepratherapie hat man zu unterscheiden:

1. Abortive Behandlung,

2. Allgemeinbehandlung mit als mehr oder weniger spezifisch angesehenen Medikamenten,

3. Allgemeinbehandlung mit Bakterien- oder Serumpräparaten,

4. Lokale Behandlung mit medikamentösen und physikalischen Agentien.

1. Ueber die abortive Therapie mit Zerstörung des vermeintlichen Primäraffektes des Lepra liegen zu wenige Beobachtungen vor, als daß man sie schon empirisch erörtern könnte (cf. ARNING, ZAMBACO Pascha, MARCANO und WURTZ). Sicher aber wird es richtig sein, leicht zu entfernende Einzelherde tuberöser oder makulöser Lepra zu exzidieren oder physikalisch oder chemisch zu kauterisieren und in analoger Weise auch die Erkrankung der Nasenschleimhaut zu behandeln, selbst wenn schon andere Lepra-Manifestationen vorhanden sind, da man dadurch eventuell die Quelle für weitere hämatogene Lokalisationen verstopfen und zugleich die lokale Erkrankung beseitigen kann. Wirklich beweisende Mitteilungen über die Wirkung solcher Behandlungsversuche liegen, soweit ich sehe, noch nicht vor.

2. Die Medikamente, welche zur Allgemein-Therapie der Lepra empfohlen worden sind, sind Legion. Alle Mittel, denen man eine parasitizide, „umstimmende", resorbierende etc. Wirkung zutraute, nach MONTEL speziell auch solche, die Leukocytose erzeugen, sind versucht worden. Die Beurteilung der Wirksamkeit ist so schwierig, weil die Lepra an sich (speziell auch unter günstigen äußeren Verhältnissen) Besserungen aufweisen kann. Bei dem gleichen Mittel und bei der gleichen Methode sprechen die einen von auffallenden Erfolgen, ja von Heilung, die anderen, wie speziell HANSEN, stehen bald aprioristisch, bald auf Grund von zahlreichen Erfahrungen, auf dem resignierten Standpunkte, daß was bei und von der Lepra heilt, „von selbst heilt". Spontane Besserungen werden bald als mehr, bald als weniger häufig beurteilt. Ganz allgemein aber kann man wohl sagen, daß, wenn längere Zeit über die Bedeutung einer therapeutischen Methode von Sachverständigen diskutiert wird, deren Resultate nicht sehr augenfällige sein können, und das gilt bisher leider von allen Behandlungsversuchen bei Lepra.

Speziell hat man von Jodpräparaten mit Rücksicht auf die oben geschilderte Reaktion immer wieder Gebrauch gemacht. GOLDSCHMIDT rühmte Europhen, ebenso BEAVEN RAKE, NEISSER Jodoform und Europhen, andere, z. B. PETRINI und FORNARA das Airol (Airol und Europhen sind nach LIE erfolglos), DIESING, MONTEL, MENDOÇA, AMAREL und PARANHOS das Jodoformöl, SUGAI und OHASHI kleine Dosen von Jodkali; SIEBERT glaubt, daß man große Dosen zur Erzeugung von Reaktionen geben müsse, die aber nach KÖBNER, DANIELSSEN u. a. ungünstig zu wirken scheinen (LIE hat das an DANIELSSENS Material kaum bestätigen können; er ist für kleine Anfangsdosen). MONTEL empfiehlt ebenfalls Jodkali, SANDES konstatierte bei verschiedenen Jodpräparaten, auch bei Jodquecksilber und Thyreoideapräparaten (ALVAREZ) ungünstige Resultate; von den letzteren sah MAITLAND positive, BEAVEN RAKE keine Erfolge.

Auch Hg-Kuren sind immer wieder, wenigstens als vorübergehend wirksam bezeichnet worden (cf. PJÉTURSSON, BEAUPERTHUY, MEYER, VIDAL, DANIELSSEN, in neuerer Zeit: CROCKER, NEISH, TRUC (intravenöse Injektionen von Cyanquecksilber), GRAVAGNA, DE LUCA (intravenöse Sublimat-Injektionen), CRANE, PERNET (nach GRAVAGNA Verschwinden der Bacillen aus dem Blut nach größeren Hg-Dosen). Sie sind nach HASLUND, EHLERS (cf. ältere Literatur), BRAULT & GLÜCK, BJARNHEDINSON, PETRINI, THOMPSON, NOEL wenig oder nicht wirksam, ja werden nach LELOIR von syphilitischen Leprösen sogar besonders schlecht vertragen und haben sich, soweit ich sehe, nirgends wirklich eingebürgert.

Von den Arsenpräparaten sind die verschiedensten versucht worden (nach DANIELSSEN eher schädlich; cf. ferner z. B. HUTCHINSON, RAMON DE LA SOTA Y LASTRA, RAKE, MURCHISON). GLÜCK hat noch besonders die arsenhaltige Guberquelle gerühmt (EHLERS). Von den modernen Arsenpräparaten hat z. B. RAYNAUD das Cacodylat, HALLOPEAU, AINÉ & BAILLIOT, BRAULT, AMARELL & PARANHOS, F. A. & F. L. DE VERTEUIL haben das Atoxyl mit vermeintlichen Erfolgen angewendet.

Soamin und Orsudan (Arylarsonate) waren erfolglos (SANDES), Arrhenal wenig erfolgreich (BRAULT).

Auch das Salvarsan ist sofort nach seiner Entdeckung versucht worden. Einzelne haben Zerfall der Bacillen und örtliche Reaktionen, mehrere Hebung des Allgemeinbefindens, manche auch lokale Besserung dabei beobachten wollen. Wirklich deutliche Erfolge scheinen aber zu fehlen (cf. EHLERS, BJARNDHEDISON, F. A. & F. L. DE VERTEUIL, BRAULT, MONTESANTO, BERTA-

relli, Pasini, Bottelli, Jeanselme, Gioseppi, Isaac, Senator & Benda, Rost, Rumpel, Troitzkaja, Sandes, Whitmore & Clegg, Peyre, Pokrowski, Rocamora, Paldrock [Verschlechterung]).

Behandlung mit Silber- und Bleipräparaten war erfolglos (Sandes). Kollargol gab de Vergueiro günstige Resultate. Die schon von Danielssen, Boeck, Neumann, Unna, Besnier empfohlene Karbolsäure rühmt neuerdings Bertarelli. Aus älterer Zeit stammen Versuche mit Antimon, Bismuth, Alaun etc.

Die gegen die Tuberkulose empfohlenen Mittel (Kreosotpräparate, auch zusammen mit Jodoform- und Tolubalsam, Petrini), Guajakol (Row, Maldaresca), zimtsaures Natron (Whitmore und Clegg; ohne Resultat, Lie), ferner Ichthyol (Unna, Dubreuilh, Bidenkamp, Manssurow, Plucker, Brault, Moraitis), Chinosol (Müller, nach Bjarnhedinsson erfolglos), Salicylsäure, Salol (Danielssen, Lutz, Hallopeau, Kaurin, v. Petersen, Amarel und Paranhos), Chinin (Brocq), Phenacetin (Doutrelepont), rohes Petroleum (Kalindero), Methylenblau (Gallay), Phosphor, Tannin (Alfonso), Resorcin etc. etc. sind bald mehr, bald weniger, bald mehr als spezifisch, bald mehr im allgemeinen Sinne gerühmt worden.

Von allen Medikamenten wird zurzeit — und zwar schon seit längerer Zeit — am meisten zu äußerer und besonders innerer Anwendung empfohlen das Chaulmoograöl (aus der Gynocardia odorata oder Chaulmoogra oder Chilmoria). Es enthält Gynocardsäure, die man auch rein angewendet hat (Falcao, Cottle, L. Roux, Lutz, Vidal), oder als Gynocardseifenpillen (Unna), oder als Natrium gynocardicum (Kupfer). Die Wirkungsweise der Chaulmoogra-Präparate ist unbekannt. Kupfer und Falwick meinten, daß sie vielleicht auf Leukocytose beruht. Das Chaulmoograöl wird intern oft schlecht vertragen, besser in keratinierten Kapseln, in verschiedenen Formen zur subkutanen und rectalen Injektion, in Einreibungen. Ich nenne von Autoren, die es mehr oder weniger energisch empfehlen: zuerst Monot, dann viele andere, wie Abraham, M. F. Alfonso, de Azua, Bälz, Besnier, Biehler, S. Black, Brocq, Brousse & Vires, du Castel, Danlos, Dönitz, Duque, Dyer, Espada, Falwick, Filaretopoulo, Fox, Friedheim, Hallopeau, Hillis, Hirschberg, Hopkins, Hutchinson, Jeanselme, Krikliwy, Kupfer, Lailler, Leloir, Liveing, Lutz, Miquel, Morrow, Neumann, Noel, Oro, Pernet, Petrini, Raynaud, Ribb, Roux, Sadikoff, Sakurane, Sandes, Sandwith, Sée, Schaphir, Sommer, Startin, Tashiro, Ashburton Thompson, Tourtoulis, Unna, Vidal, Wilson.

Das Antileprol ist ein auf Anregung von Engel-Bey von Bayer & Co. hergestelltes gereinigtes Präparat von Chaulmoograöl, das viel besser vertragen wird, und nach den Angaben Engels, Piccardis, Kupfers, Biehlers, Thompsons u. a. günstig wirken soll.

Weitere Pflanzenprodukte, die zur Behandlung der Lepra mehr oder weniger empfohlen wurden, sind: der Gurjun-Balsam (von verschiedenen Dipterocarpäen [v. Bergmann, Reissner, Lott etc.]), der Hoang-nan (aus der Rinde der Strychnos Gaultheriana mit Antimon und Alaun), das Oel von Hydrocarpus ebrians („Kanti" — die Behandlung eines indischen Arztes Bhan Daji nach Boyd), Chelidonium allein (Goussakoff), oder mit Airol und Resorcin (Joseph), Eucalyptus (intern und extern; Hollmann, Dekeyser, Amarel und Paranhos), Mangrove (Rinde von Rhizophora mangle, cf. Padrilla, Duque, Hernandez), Yakopha Gonypifolia (in Surinam) und andere von den Eingeborenen empirisch verwendete Pflanzenmittel (cf. Ruelle, Sée, Römer), das in seiner Zusammensetzung nicht näher bekannte „Goto-Treatment" (nach Judson Daland günstig wirkend, aber nicht heilend), Strychnin (Piffard, Dekeyser, Fox, Dyer, Kalindero, Bulkley, Unna). Jequirity (Cornil).

Auf Grund merkwürdiger Beobachtungen aus Brasilien und Columbien (cf. Carreau, Dechambre, Marcondes de Moura, Laverde, Morrow etc.) hat man die Lepra auch mit Schlangengift behandelt. Die Erfolge sollen zum Teil augenfällige gewesen sein. Carreau hat daraufhin auch enorme Mengen von Chlorkali gegeben, weil er annahm, daß bei dem Schlangengift die Methämoglobinämie das Wirksame sei; auch davon werden günstige Resultate berichtet. (Lewin betont, daß es sich dabei um eine durch das Gift bedingte Modifikation des Organismus und nicht um eine spezifische Wirkung handelt, ähnlich Goldschmidt). Dyer und Woodson wollen Erfolge auch mit antivenenösem Serum erzielt haben.

3. Einzelne klinische Erfahrungen von Besserung, ja angeblich selbst Heilung nach Ueberstehen anderer Infektionskrankheiten (Variola, Erysipel, z. B. FEINDEL, MONTOYA Y FLOREZ) haben Anlaß zu Versuchen mit Vaccination (Besserung nach RAKE und SUGAI?), mit Streptokokken und ihren Toxinen (RAKE IMPEY, SUGAI, CAMPANA) gegeben; mit EMMERICHS Erysipelserum (HAVELBURG; nach BABES erfolglos); mit COLEYS Sarkom-Therapie (CHAPIN: kein Erfolg), mit Hefe (ASHMEAD).

Unter den Serumpräparaten hat das Diphtherieserum (BABES), besonders aber eine Zeitlang das von CARRASQUILLA (von mit Leprablut injizierten Pferden) viel von sich reden gemacht. Von den gerühmten, in Europa kaum bestätigten Erfolgen ist es seither gänzlich still geworden. (FEINDEL spricht auch neuerdings von Besserungen! Ueber die Literatur siehe bei MARCEL SÉE, Lepra III, S. 257 und CURRIE, CLEGG & HOLLMANN, ibid., XIII, S. 30.) METSCHNIKOFF und BESREDKA glauben, daß die mit dem Serum angeblich erzielten Erfolge auf dessen Gehalt an Cytotoxinen zurückzuführen sind (auch Serum einer mit defibriniertem Normalblut vorbehandelten Ziege bedingt Vermehrung der Erythrocyten, Beruhigung der Schmerzen und selbst lokale Reaktion der Leprome). Ebenso ist es still geworden von dem Serum von HERMANN-ABRAHAM, LUCA, LAVERDE und BABES (Serum von mit Vogeltuberkulose immunisierten Tieren). Ueber die neuesten angeblich günstigen Versuche von SUGAI, MABUCHI, MONONOBE und OHASHI (Serum von mit Lepramaterial intraperitoneal injizierten Ziegen) fehlen noch weitere Mitteilungen. Allgemeine Reaktionen mit Besserungen sah UNNA selbst nach Injektionen von VALENTINES Meat-Juice.

Von dem Leprolin (siehe oben) haben ROST, DE BEURMANN und GOUGEROT günstige, ENGEL-BEY keine Resultate gesehen, ebenso ROST noch neuerdings von einem aus seinen Kulturen hergestellten Vaccin, und WILLIAMS von dem seinigen. Mit einem von BAYON aus seinen Leprakulturen gewonnenen Produkt hat MAC LEOD einen zweifelhaften Erfolg erzielt. Negativ waren die Versuche mit CLEGGS Vaccin (WHITMORE und CLEGG). DUVAL und GURD halten ihre Versuche mit künstlicher aktiver Immunisierung (Behandlung mit ihren Leprabacillen und Toxin) und mit passiver Immunisierung (Gewinnung von Immunseren bei Tieren) für aussichtsvoll.

Einspritzungen von Leprabacillen aus Lepromen (10 000 000 im ccm) haben SANDES keine Erfolge gegeben, ebensowenig Extrakte aus Lepramilz (WHITMORE und CLEGG). NICHOLS' Glyzerinextrakt aus Lepraknoten (50—300 Millionen Bacillen) hat MORRIS einmal mit vermeintlich gutem Resultat angewendet.

Von zahlreichen Autoren sind Tuberkulin-Präparate, besonders reichlich das alte KOCHsche Tuberkulin mit Rücksicht auf die Verwandtschaft der Lepra mit der Tuberkulose und auf die Tuberkulinreaktionen benutzt worden. Die Erfolge sind vielfach entweder negativ oder ungünstig, ja selbst gefährlich gewesen (DANIELSSEN, GOLDSCHMIDT, ARNING, JOSEPH, KAPOSI, DOUTRELEPONT und WOLTERS [Vogeltuberkulose und Tuberkulin R], Indische Kommission, M. MORRIS, v. BERGMANN, C. FOX), oder sie schienen zuerst günstig, es trat aber wieder Verschlimmerung ein (z. B. DEHIO, siehe ferner oben bei Diagnose und POUPINEL DE VALENCE, SÉE, HUNTER). Relativ, aber wohl nur sehr relativ günstige Erfolge, Heilung von Ulzerationen etc. wurden berichtet z. B. von ARNAUD, TRUHART, NEUMANN, SCHWARTZ, KARTULIS, KÜLZ, BABES (in Kombination mit Chaulmoograöl). LIE hofft auf bessere Erfolge mit kleinen Dosen.

Am meisten ist in neuester Zeit gesprochen worden von dem Nastin DEYCKES (zuerst in gemeinschaftlicher Arbeit mit RESCHAD BEY dargestellt). Es ist ein „echtes Neutralfett" aus dem „Streptothrix leproides", den D. aus verschiedenen Lepromen kultiviert, der aber nach seiner jetzigen Meinung nicht in Beziehung zum Leprabacillus steht. Es ist zum Zwecke der Lösung der Bacillenhülle mit Benzoylchlorid versetzt und wird in drei verschiedenen Stärken verabreicht (β_0, β_1, β_2).

„Die Reaktionen am leprösen Gewebe gehen stets einher mit einer ausgesprochenen Bakteriolyse der Leprabacillen, welche eingeleitet wird mit einer Entfettung der Bacillen, d. h. mit einem Verlust der spezifischen Färbefähigkeit nach ZIEHL" (allmähliche diffuse Abschwächung der Rotfärbung bis zur Färbung in der Kontrastfarbe und zur völligen Auflösung oder, was typischer sein soll, Auftreten farbloser Lücken im Bacillenleib, Zerfall der roten Bacillenteile, Zusammensinterung der Bröckel und Körner zu großen roten, allmählich entfärbten und verschwindenden Haufen. In einem bestimmten Stadium der Rückbildung Vorhandensein der MUCHschen Granula).

Es ist nicht möglich, hier auf die verschiedenen Wandlungen in der Nastin-Therapie und in den Anschauungen über ihre Theorie, sowie auf die Details der Darstellung des Nastins einzugehen. Ich entnehme nur aus den neuesten mir bekannt gewordenen Mitteilungen DEYCKES, daß er jetzt, gestützt auf die Untersuchungen MUCHS, annimmt, daß es sich bei der Nastinwirkung „um eine Bildung echter Antikörper gegen nastinähnliche Fette in den Leibern der Leprabacillen handelt". Die „fraglichen Antikörper wären möglicherweise Substanzen, welche die augenscheinlich sehr feste, jedenfalls durch Fettextraktionsmittel nicht lösbare Bindung zwischen Fett und Eiweiß im Bacillenleib zu lockern und aufzuheben vermögen". Im allgemeinen scheinen bei der Lepra nach MUCH die Fettantikörper zu fehlen. Nach Behandlung mit Nastin aber sollen sich solche im Serum durch den Komplementbindungsversuch nachweisen lassen (s. oben). Von der größeren oder geringeren Fähigkeit, auf die Nastininjektionen mit der Bildung von Fettantikörpern zu antworten, hängt vermutlich das verschiedene Verhalten der Kranken gegenüber den Nastininjektionen ab. Im Gegensatz dazu sind nach MUCH bei der Tuberkulose Fettantikörper reichlich vorhanden, dagegen fehlt es an den Eiweißantikörpern. Deswegen ist Nastin bei Tuberkulose indifferent oder schädlich. Da es MUCH nicht gelungen ist, durch Nastineinspritzungen bei gesunden Tieren Antikörper zu erzeugen, muß bei den mit Nastin behandelten Leprakranken noch etwas hinzukommen, „was nun erst gemeinsam mit dem Nastin die Antikörperbildung bewirkt". Das können aber nur andere Leibesbestandteile der Leprabacillen (Lipoide, Eiweißkörper etc.) sein. „Nur das Zusammentreffen des Nastins mit diesen Stoffen erzeugt wahrscheinlich den Ictus immunisatorius und löst damit den therapeutischen Effekt aus".

UHLENHUTH hat die Möglichkeit, spezifische Antikörper gegen reine Fette zu erzeugen, bestritten. Er hat aus Lepramaterial durch Antiformin ein Leprin hergestellt, das er für diagnostische und therapeutische Versuche verwenden will.

Die Resultate, die DEYCKE jüngst aus den Mitteilungen anderer Aerzte über 503 Fälle von Lepra zusammengestellt hat, sind sehr günstig (11 geheilt, 31 fast geheilt, im ganzen 62,63 Proz. gebessert, 37,77 Proz. nicht gebessert, verschlechtert oder gestorben). Er selbst hat am eigenen Krankenmaterial in British Guiana in $3^1/_2$ Monaten 92,8 Proz. Besserungen konstatiert.

Für die Wirksamkeit der Nastin-Therapie haben sich mehr oder weniger energisch, zum Teil allerdings auch noch recht skeptisch ausgesprochen (einzelne haben auch mit Chaulmoograöl kombiniert): ANDERSON, BIEHLER, NEIL CAMPBELL, CHATTERJEE, DAVIDSON, GOTTHEIL, JACKSON, KIWULL, KRIKLIWY, KÜHNE, KUPFER, LIE, PEIPER, RASCHID, RODRIGUEZ, SMITH & BISSET, WILLIAMS, WISE, ZIEMANN. Negativ sind die Angaben von BRINKERHOFF & WAYSON, ENGEL-BEY, FEINDEL, JEANSELME, KINOSHITA, KITASATO, LENZ, MAC LEOD, GORDON, MESSUM, MONTOYA & FLOREZ, NEISH, PETRINI, ROGERS, SADIKOFF, SAKAGACHI, ASHBURTON THOMPSON, WHITMORE & CLEGG.

4. Auf die äußere Therapie brauche ich hier nur hinzuweisen. Am meisten ausgebildet hat sie UNNA. Er hat sehr gute Erfolge speziell für die Hautaffektionen erzielt. Das Wesentlichste seiner Behandlung besteht in: heißen, speziell „Tintenbädern", „Plätten" mit dem heißen Bügeleisen, flachem Abtragen der Leprome und Vereisung, in Bedeckung mit Gynocard-Kampfer-Guttaplast. Druck und Massage. Kaustische Alkalien, Thiosinaminpflaster, Pyrogallol, Resorcin, Karbol, Chrysarobin, Schwefel, Ichthyol spielen bei der äußeren Behandlung, keratinierte Pillen von Gynocardseife, Kampfer- und Thiosinamininjektionen, Salicylpräparate (Aspirin), Ichtargol bei der inneren die Hauptrolle. Es ist natürlich nicht zu beurteilen, wie weit dabei die Lepra wirklich geheilt wird (einige sehr günstige Krankenberichte liegen vor). UNNA hat auch in Lymphdrüsen so behandelter Patienten Bacillen vermißt, LIE aber in den Nerven solche gefunden. Einzelne wenige günstige Berichte über die Erfolge wenigstens mit einzelnen Teilen der UNNAschen Therapie liegen auch von anderen Autoren vor (z. B. KUPFER, DUBREUILH). Wie weit JEANSELMES Bedenken, daß bei dieser „Bleichung der Patienten" Bacillen mobilisiert werden, berechtigt ist, bleibt abzuwarten. Die Beweiskraft von UNNAS Beobachtung, daß mit dem Fortschreiten seiner Behandlung immer mehr nach seiner Färbungsmethode als tot diagnostizierte Bacillen zum Vorschein kommen, wird natürlich so lange angefochten werden, wie diese Färbungsmethode selbst sehr skeptisch beurteilt wird. In jedem Falle hat die lokale Zerstörung der einzelnen Leprome und selbst der Flecke bei maculo-anästhetischer Lepra den Vorteil, nach Möglichkeit viele Bacillen zu zerstören und die Ausbreitung der noch frischen Prozesse z. B. in die Nerven zu verhüten.

Daß im übrigen nicht spezifische innere und vielfach chirurgische Therapie bei den Leprösen angewendet werden muß, ist selbstverständlich. Daß die chirurgische Behandlung nicht bloß bei den vermeintlichen Primäraffekten, sondern auch bei ausgebildeten Symptomen wirksam sein kann, sucht Bockhart durch den Bericht über eine Heilung nach ausgedehnter Nervenauskratzung wahrscheinlich zu machen. Hierher gehören auch die Erfolge der Nervendehnung (cf. Mac Leod).

Die externe Therapie mit Radium (de Beurmann, Degrais, Sandes, zur Beseitigung der Effloreszenzen und gegen die Neuritiden), mit Röntgenstrahlen (Oudin, Sequeira, Belot, Scholtz, Wilkinson, Perneta, Matthews, Heiser, Brault, Jeanselme, Vignolo-Lutati, de la Camp, Oudin, Lassar, Siegfried & Urbanowitz), mit Finsenlicht (Pasini), mit Hochfrequenzströmen (Jeanselme) kann gute symptomatische Resultate geben, beeinflußt aber die Krankheit als solche wohl kaum, trotzdem Heiser Bacillen nach Röntgenbehandlung auch im Nasensekret nicht mehr gefunden hat, und er und Wilkinson meinen, daß die Röntgenbehandlung eines Fleckes auch auf die anderen wirkt (Freiwerden von Endotoxinen?). — Rein lokal ist der Effekt der Erfrierungsmethoden (Lie).

Vor den banalen Mischinfektionen schützt nach Möglichkeit sorgfältige A- und Antisepsis, vor der Tuberkulose Hygiene der Wohnungen und gute Ernährung.

Prophylaxe.

Eine Darstellung der Entwickelung der Lepraprophylaxe und der jetzt bestehenden prophylaktischen Maßnahmen ist an dieser Stelle unmöglich. Einen Markstein in der Geschichte dieser Bestrebungen bildet die erste Internationale Leprakonferenz 1897, welche die Kontagiosität der Lepra und die Notwendigkeit einer Isolierung der Leprösen festlegte. Ich verweise hier speziell auf die Zusammenstellung Neissers beim Internationalen dermatologischen Kongreß in Berlin (1904) und auf die Darstellung Jeanselmes im Traité d'hygiène (1911).

Die Hauptprinzipien der Lepraprophylaxe sind aus der Darstellung der allgemeinen Aetiologie ohne weiteres abzuleiten. Sie hat von dem Grundsatz auszugehen, daß die Lepra eine kontagiöse Krankheit ist, deren Ausbreitung, soweit wir wissen, an den Menschen gebunden ist. Sie hat aber zu berücksichtigen, daß die Kontagiosität augenscheinlich eine in weiten Grenzen schwankende und von den äußeren Lebensbedingungen, aber auch von der Krankheitsform, speziell von der verschiedenen Aussaat von Bacillen in die Außenwelt in hohem Grade abhängig ist.

Die drakonische Absonderung im Mittelalter hat in einer für die damaligen Verhältnisse gewiß notwendigen Weise das Aussterben der Lepra in großen Teilen Europas bedingt oder wenigstens in sehr wesentlicher Weise dazu beigetragen. In neuerer Zeit ist es vor allem Hansens energisches Vorgehen gewesen, welches den starken Rückgang der Lepraerkrankungen in Norwegen herbeigeführt hat.

Die deutsche „Anweisung zur Bekämpfung des Aussatzes" (1904) hat in einer sehr strengen, aber meines Erachtens die individuellen Verhältnisse hier und da zu wenig berücksichtigenden Weise die Maßregeln, welche gegen die Lepra überhaupt in Betracht kommen können, zusammengefaßt.

Die beste und bei der Lepra wahrscheinlich auch vollständig ausreichende Prophylaxe wäre natürlich die Einführung hygienischer Kultur in allen Ländern und in allen Bevölkerungsschichten. Da dieses Ziel aber nicht schnell zu erreichen ist, bedürfen wir unzweifelhaft besonderer Maßnahmen. Es wird für den Zweck dieser Zeilen genügen, wenn wir die wichtigsten Gesichtspunkte darlegen:

1. Alle Leprösen, resp. Lepraverdächtigen müssen durch die Aerzte, welche sie konsultieren, einer Medizinalbehörde zugeführt, durch diese müssen sie eventuell unter Zuziehung besonderer Sachverständiger und mit Benutzung aller modernen Methoden (s. oben) untersucht werden. Die Personen in der nächsten Umgebung des als leprös erkannten Patienten sind ebenfalls zu kontrollieren.

Auf das Nasensekret und auf die Rhinoskopie muß immer besonderes Gewicht gelegt werden. Bei Lepraverdacht muß die Untersuchung des Kranken, bei Feststellung der Lepra die seiner Umgebung längere Zeit hindurch immer wiederholt werden.

2. In Ländern mit endemischer Lepra, speziell in solchen, in denen die Versorgung mit Aerzten unzureichend ist, muß die Bevölkerung, wenigstens der anerkanntermaßen durchseuchten Ortschaften, müssen die Schulkinder etc. immer wieder durch Sachverständige auf Lepra untersucht werden. Auch dabei ist der Nasenuntersuchung spezielle Beachtung zu schenken. Die Auffindung der Frühfälle ist auch prophylaktisch besonders wichtig (Schilling).

3. Ebenso ist beim internationalen Verkehr auf die aus Lepraländern Kommenden besonders zu achten. (Doch werden selbstverständlich bei der langsamen und unmerklichen Entwickelung Erkrankungen immer eingeschleppt werden können.)

4. Ist die Lepra bei einem Menschen nachgewiesen, so muß der Grad der Gefährlichkeit für die Umgebung durch einen Sachverständigen oder eine Kommission festgestellt und danach das weitere Vorgehen beschlossen werden. Dabei sind folgende Gesichtspunkte maßgebend:

a) Tuberöse und gemischte Fälle und von den maculo-anästhetischen die mit Bacillen im Nasensekret sind als die bedenklichsten anzusehen.

b) Für den Modus der Isolierung sind die Lebensverhältnisse des Kranken, resp. in dem betreffenden Lande, in Betracht zu ziehen.

Eine gewisse Einschränkung in der Freiheit ist bei allen Leprösen unentbehrlich. Anzeige des Wechsels des Aufenthaltsortes muß immer verlangt werden. Bei den maculo-anästhetischen Kranken ohne Bacillen in den Ausscheidungen genügt eine immer wiederholte Kontrolle der letzteren. (Ueber die geringe oder fehlende Kontagiosität der maculo-anästhetischen Formen cf. Hansen & Looft, Kassel 1894, S. 41; Dehio, Lepra, IV, S. 7 ff.; Impey, 1. Leprakonferenz, S. 94. Die Annahme Veendams [s. oben], daß die anästhetischen Formen gefährlicher sind, weil sie nicht erkannt werden, geht zu weit. Nur wenn sie Bacillen nach außen abgeben, sind sie bedenklich.) So lange die Sekrete frei sind, bedarf der Patient meines Erachtens keiner weiteren Beschränkung. Entzieht er sich aber diesen Untersuchungen, so müssen natürlich auch gegen ihn strengere Maßnahmen ergriffen werden.

c) Bei der „offenen“ Lepra ist unbedingt zu verlangen: eigenes Zimmer, besondere Besorgung der Wäsche (Desinfektion) und der Eßutensilien, wiederholte Desinfektion der Wohnungen, selbstverständlich besonders bei Wohnungswechsel, Instruktion der pflegenden, resp. der überhaupt mit dem Patienten näher verkehrenden Personen über die Ansteckungsgefahr und die notwendigen Vorsichtsmaßregeln, fortlaufende Untersuchung derselben, eventuell Desinfektion der Wagen und Schiffe, in denen solche Kranke befördert worden sind, Verbot des Besuches von Restaurants, Badeanstalten, etc.; Spuckgläser, Desinfektion der Faeces, sorgfältige Verbände aller Ulzerationen, Behandlung der bacillenhaltigen Schleimhautprozesse, Verbot, die Kleider Lepröser zu tragen, der Benutzung von Bibliotheken. Lepröse dürfen gewisse Berufe unter keinen Umständen ausüben. Die Durchführung solcher Bestimmungen muß natürlich überwacht werden. Ist sie, wie bei der ärmeren Bevölkerung leider meist, nicht durchführbar, so bleibt nur die Evakuation in ein Krankenhaus übrig. In Ländern ohne endemische Lepra genügen dazu auch gewöhnliche Spitäler, da in diesen alles für die Verhütung von Ansteckungen bei der Lepra Nötige ohne Schwierigkeit erreicht werden kann und tatsächlich auch überall erreicht worden ist (cf. die zahlreichen Leprösen z. B. in Pariser Spitälern). In den eigentlichen Lepraländern sind Leproserien in einer den Verhältnissen der Bevölkerung angepaßten Form, möglichst in der Nähe der Heimat der Kranken, unentbehrlich. Die Ansiedelung in Lepradörfern bietet wohl überall keine zureichende Gewähr, ja sogar Gefahren (cf. z. B. Jeanselme), die auf Inseln ist oft schwer durchführbar und manchmal zu grausam. Daß die Leprakrankenhäuser hygienisch und sozial das Möglichste leisten müssen (Behandlung der Kranken, Schutz des Personals, Arbeit und Zerstreuung, Besuchserlaubnis etc., reichlich Luft, Licht und Wasser) bedarf ebensowenig der besonderen Betonung, wie daß für die Familie des Leprösen, wenn er ihr Ernährer ist, gesorgt werden muß. Ob Anästhetisch-Lepröse in den Leproserien einer Ansteckung mit tuberöser Lepra ausgesetzt sind (Impey), ist zweifelhaft. Auch auf Grund der eventuellen Gefahr der Lepraübertragung ist nur die animale Vaccination gestattet. Die Kinder lepröser Mütter müssen aus den Leproserien entfernt und müssen künstlich ernährt, oder sie dürfen nur in den ersten Monaten und nur

unter besonderen Vorsichtsmaßregeln von der Mutter gesäugt (NOEL), aber auch keiner Amme übergeben werden (JEANSELME). Ehen, wenigstens tuberös Lepröser sind zu verbieten oder nach Möglichkeit zu verhindern. Auch nach der Evakuierung tuberös Lepröser sind diejenigen, die in intimerem Konnex mit ihnen gestanden haben, noch längere Zeit zu kontrollieren.

e) Alle, welche in Länder mit endemischer Lepra kommen, müssen sich der Möglichkeit der Ansteckung dauernd bewußt bleiben und jeden intimen Verkehr mit — auch anscheinend ganz gesunden — Eingeborenen vermeiden.

f) Die Aerzte, ganz besonders die in Lepraländern, bedürfen einer sorgfältigen Ausbildung in der Leprologie.

Wenn es möglich wäre, den Kampf gegen die Lepra auf einer solchen Grundlage durchzuführen, so würde unzweifelhaft in relativ kurzer Zeit eine Abnahme der Erkrankungsziffer erzielt werden, und zwar ohne überflüssige Grausamkeit, wie das in Norwegen, Schweden, auf Island, in Memel, auf den Philippinen etc. in neuester Zeit gelungen ist.

Literatur*).

Oft zitierte Zeitschriften sind folgendermaßen abgekürzt:

Berl. kl. W. = Berliner klin. Wochenschrift.
C. Bakt. = Centralbl. f. Bakt. etc.
D. m. W. = Deutsche medizinische Wochenschrift.
Münch. m. W. = Münchener medizinische Wochenschrift.
Soc. Biol. = Comptes rendus de la Sociéte de Biologie.
Wien. kl. W. = Wiener klinische Wochenschrift.
Z. f. I. = Zeitschrift für Immunitätsforsch. und exper. Ther.

ABRAHAM, Leprosy, Allbutt and Rollestow's System of Medicine.
AKERBERG, ALMKVIST & JUNDELL, Lepra, Bd. 9, 79.
ALEXANDROWSKIJ, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 156.
ALVAREZ, I. Lepra-Konf., Bd. 2, 123, 148.
AMAREL & PARANHOS, Lepra, Bd. 8, 248.
DE AMICIS, Giorn. ital. d. mal. ven. e della pelle, Vol. 43.
AMIGUES, Ann. d'hyg. et de méd. colon., T. 10, 167.
ANDRÉ & LEGER, Lepra, Bd. 8, 241.
ANGIER, Lepra, Bd. 2, 181; Bd. 4, 40, 181, 183.
ANGIER & MANTIN, Lepra, Bd. 4, 183.
ARNAUD, Ann. de derm., **1896**, p. 293.
ARNING, D. m. W., **1890**, Nr. 50; **1900**, S. 286. — I. Lepra-Konf., I, 2, 8; II, 50—59. — Lepra, Bd. 11, 78, 204.
ARNING & LEWANDOWSKY, D. m. W., **1909**, Nr. 28.
ASHMEAD, I. Lepra-Konf., Bd. 1, 1. — Journ. of the Amer. med. ass., **1895**. — Amer. journ. of derm., Vol. 13, Nr. 4 und 5. — New York med. journ., 21. Aug. **1909**.
ASKANAZY, Schweiz. Rundschau, **1912**, Nr. 28, S. 802; Kongr. der Pathol. Gesellsch., Straßburg **1912**.
ATCHERLEY, Med. rec., 6. VIII. **1910**. — Derm. Wochenschr., Bd. 54, 267.
Anweisung zur Bekämpfung des Aussatzes. Berlin **1904**.
AZOULAY, Sem. méd., **1892**, p. 393.
DE AZUA, Lepra, Bd. 9, 144.
DE AZUA & COVISA, Lepra, Bd. 9, 143.
AZZAROLLO, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, **1900**. — Lepra, Bd. 3, 122.

---

*) Ich habe in diesem Verzeichnis, das natürlich bei dem ungeheueren Umfang der Literatur auf Vollständigkeit keinen Anspruch macht, die älteren Publikationen, speziell die in BABES' & LELOIRS Leprawerk (s. oben) angegebenen, fortgelassen. Bei vielen an nicht oder schwer zugänglichen Stellen veröffentlichten Arbeiten habe ich als Quelle nur das Archiv „Lepra“ zitiert, das doch niemand entbehren kann, der sich spezieller mit der Lepra beschäftigt. Auch auf die regelmäßig dort erscheinenden Literaturberichte sei hier verwiesen.

Babes, Lepra. Nothnagels Handbuch. — D. m. W., **1891**, Nr. 14. — Intern. klin. Rundschau, **1893**, Nr. 36. — Lepra, Bd. 10, 152; Bd. 11, 321. — C. Bakt., **1899**, S. 125; Bd. 59, Nr. 5/7 — Z. f. I., Bd. 7, H. 5. — Soc. Biol., T. 66, Nr. 14, **1909**; T. 67, 411.

Babes & Busila, C. Bakt., Ref., Bd. 46, 755; Bd. 47, Ref., 523, 743. — Soc. Biol., T. 67, 817; T. 68, 181; T. 69, 91.

Babes & Kalindero, D. m. W., **1891**, Nr. 3. — Soc. Biol., **1895**, p. 629.

Babes & Moscuna, Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol., T. 11, 226.

Baermann & Wetter, M. m. W., **1910**, S. 2131.

Bailey, Lepra, Bd. 6, 28.

Balvey Bas, Congr. int. Lisbonne **1906**. Lepra, Bd. 7, 131.

Barannikow, C. Bakt., Bd. 26, 113; Bd. 27, 709; Bd. 29, 781; Bd. 30, 426. — Derm. Centralbl., 3. Jahrg., Nr. 8, S. 1.

v. Bassewitz, Münch. m. W., **1905**, Nr. 41.

Baumgarten, Mon. f. pr. Derm., **1884**, Nr. 7; 1885, Ergänzungsheft, S. 21. — C. Bakt., **1887**, Nr. 10, S. 291, 573. — Berl. kl. W., 1888, S. 217. — Pathog. Mikr., Bd. 1, 772, **1912**. — Zeitschr. f. wiss. Mikr., Bd. 4, 395.

Bayon, H., Journ. of the London School of trop. med., I. 1. — Brit. med. journ., **1912**, 24. II. — Trans. of the soc. of trop. med. and hyg., Vol. 5, 158. — Lepra, Bd. 12, 229.

Beck, D. m. W., **1899**, Nr. 9, S. 137.

Belot, Ann. de derm., **1904**, p. 533.

Benson, Journ. of med. sc., **1877**, p. 63. — Brit. med. journ., **1889**, 13. April.

Bergel, M. m. W., **1910**, S. 1683.

Bergengrün, I. Lepra-Konf., Bd. 2, 54, 92. — Derm. Zeitschr., Bd. 5, H. 1, S. 23. — Klin. Jahrb., Bd. 19, 2. — Petersb. m. W., **1895**, S. 403.

v. Bergmann, Lepra. Deutsche Chirurgie. — Lepra-Konf., I, 2, 6.

Bertarelli, Derm. Wochenschr., Bd. 54, 267. — C. Bakt., Ref., Bd. 49. — Intern. Derm.-Kongr., Rom **1912**.

Bertarelli & Paranhos, C. Bakt., Orig., Bd. 57, 490. — Giorn. Ital. d. mal. ven. e d. pelle, **1910**.

Besnier, Lepra-Konf., I, 1, 120, 127; III, 2, 325.

de Beurmann, Lepra, Bd. 9, 15; Bd. 11, 175.

de Beurmann & Gougerot, Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris, T. 12, **1907**. — Nouv. Iconogr. de la Salpêtr., **1910**, Nr. 1, 2.

de Beurmann, Vaucher & Laroche, Lepra, Bd. 9, 1.

Bibb, Amer. journ. of med. sc., Nov. **1894**.

Biehler, Inaug.-Diss. Tübingen. — Lepra, Bd. 11, 208. — Petersb. m. W., **1911**, S. 40.

Biehler & Eliasberg, Lepra, Bd. 9, 207. — D. m. W., **1911**, Nr. 7.

Bjarnhedinsson, Lepra, Bd. 1, 129; Bd. 8, 5 u. 367. — Ugeskrift voor Laeger, **1903**, Nr. 28, p. 649.

Blaschko, Lepra im Kreise Memel. Berlin, Karger. — Handb. f. Krankenversorg. u. Krankenpflege, Bd. 1, Abt. 2, S. 25, **1898**. — Lepra, Bd. 11, 76. — D. m. W., **1909**, Nr. 51.

Bloch, Br., Wien. k. W., **1906**, Nr. 2.

Bloch, J., Purchmanns Handbuch d. Gesch. d. Med., Bd. 3, 448. Jena **1905**. — Derm. Studien. Hamburg **1910**.

Bloombergh, Brit. journ. of derm., **1912**, p. 160.

Bockhart, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 106, H. 1—3.

Bodin, Revue de méd., **1894**, p. 808.

Boeck, Lepra, Bd. 11, 75. — Derm. W., Bd. 55, Nr. 41. — Norsk. Mag. for Laegevidenskaben, Okt. **1910**. — Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 53, 100. — Derm. Studien. Hamburg **1910**.

Boinet, Revue de méd., **1890**, 10. VIII.

Bonome, Virch. Arch., Bd. 111, 114.

Bordoni-Uffreduzzi, C. Bakt., Bd. 6, 701; Bd. 26, 452. — Lepra, Bd. 10, 142.

Borrel, A., Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, Nr. 2. — Compt. rend. de l'acad. des sc., T. 148, 50.

Bourret, Ann. d'hyg. et de méd. colon., T. 2, 408. — Lepra, Bd. 8, 128, 229.

Boyd, Brit. journ. of derm., Vol. 5.

Brault. Bull. de la soc. fr. de derm. et de syph., T. 18, 447. — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, Nr. 7. — C. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 664. — Lepra, Bd. 8, 91.

Breda, A., Atti d. R. istit. Venet. d. sc., lett. e d'arti, Vol. 68, 2.
Brieger, Berl. k. W., **1896**, Nr. 50, S. 1105.
Brinckerhoef, Lepra, Bd. 10, 1 u. 3.
Brinckerhoff & Moore, Lepra, Bd. 11, 198. — Treasury depart. publ. health and mar. hosp. service of the Unit. States, Washington **1909**.
Brochardt, Lepra, Bd. 3, 240.
Brosse, Lepra, Bd. 11, 68.
Bruck & Gessner, Berl. k. W., **1909**, S. 589.
Bühler, Fr., Aussatz in der Schweiz. I—III. Zürich **1901—1903**.
Buisson, Lepra, Bd. 4, 102.
Buret, Journ. des mal. cut. et syph., **1892**, p. 231.
Calderaro, L., Clin. ocul., **1909**.
Calderone, Giorn. it. d. mal. ven. e d. pelle, **1891**. — Lepra, Bd. 3, 61.
Callari, Journ. intern. méd., 31. XII. **1902**, Année 4, Nr. 4. — Lepra, Bd. 1, 71.
de la Camp, Fortschr. a. d. Gebiete d. Röntgenstrahlen, Bd. 4. — M. m. W., **1899**, Nr. 3, S. 98.
Campana, Arch. per le scienze med., **1883**, p. 29. — Clinica Dermopatica, **1883**. — Boll. d. r. accad. med. d. Genova **1886**, Nr. 7. — Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph., **1887**, S. 435. — Riforma medica, **1889**, Nr. 243/244; **1891**, Nr. 14. — Lepradiskussion des II. intern. derm. Kongr. Wien, **1892**. — Clin. derm. d. R. Univ. d. Roma, Fasc. 1, **1894**. — Lepra, Genova **1894**. — Lepra, Bd. 11, 81. — Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 67, H. 3. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 50, 68, 69. — Clin. derm. d. Univ. Roma, **1901, 1905, 1908, 1909**.
Campbell, Ind. med. gaz., Nov. **1911**.
Campenhout, Lepra, Bd. 10, 29.
Cantlie, Lepra, Bd. 5, 81.
Carrasquilla, Semaine méd., **1896**, Nr. 44. — Acad. de méd. de Bogotà, 25 févr. **1899**.
Carreau, Beitr. z. Behandl. der Lepra. Guadeloupe **1893**.
Carter, Journ. of the Lepros. Invest. Com. **1890/91**.
Castorina, Gaz. d. osp. etc., **1901**, Nr. 24.
Chapin, H. D., C. Bakt., Bd. 26, 376.
Chirivino, Napoli **1911**, San Giovanni.
Clarac, Lepra, Bd. 2, 181.
Clegg, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 550. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 32, 187. — Philippine journ. of sc., Ser. B, Vol. 4, **1909**, April. — Bull. of the Manila med. soc., **1910**, Nr. 12.
Coffin, in Scheube, Krankheiten der warmen Länder.
Cognacq & Mougeot, Lepra, Bd. 1, 211.
Cohn, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 139. — Zeitschr. f. Laryng. etc. 1910, 1911, H. 4, S. 341.
Colella & Stanziale, Giorn. d. Neuropatologia, Vol. 7, fasc. 4, 5, 6.
Cornil, Extr. du bull. de l'acad. de méd., 19 juin 1888.
Couret, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 145. — Journ. of expér. méd., Vol. 13, 576, **1911**.
Courmont, I. A., Lyon méd., T. 114, Nr. 23, p. 1169, **1910**. — C. Bakt., Ref., Bd. 47, 515.
Crow, U. S. naval med. bull., 2. IV. **1910**.
Currie, Lepra, Bd. 12, 78. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 145, 148. — Public health bull. United States, **1910**, Nr. 39, p. 3, 21, Nr. 41, p. 3.
Currie, Brinckerhoff & Hollmann, U. St. publ. health reports, Aug. 26, **1910**.
Currie & Hollmann, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 151. — Public health bull. United States, **1910**, Nr. 41, p. 13.
Daccò, Lepra, Bd. 2, 164, 176, 205.
Daland, Lepra, Bd. 4, 181.
Damsch, Virch. Arch., Bd. 92, 20, 1883.
Danielssen, Mon. f. pr. Derm., **1891**, S. 85 u. 142. — Festschrift, Christiania 1893.
Darier, Lepra, Bd. 3, 265. — Ann. de derm., 1. VIII. — Bull. soc. fr. de derm. et de syph., 13. année, p. 2—3.

DAUBLER, Mon. f. pr. Derm., Bd. 8, 189.
DAVIDSON, Ind. med. gaz., Nov. **1909**.
DEAN, Journ. of hyg., Vol. 5, Nr. 1.
DEHIO, Lepra-Konf., II, 158. — Lepra, Bd. 11, 16, 79.
DEKEYSER, Mon. f. pr. Derm. Bd. 53, 98. — Considérations sur la lèpre aux îles Hawai. Bruxelles. — Journ. méd. de Bruxelles, **1911**, Nr. 4—8.
DELBANCO, Mon. f. pr. Derm., Bd. 28, 526. — Lepra, Bd. 11, 77, 78.
DEYCKE-PASCHA & RESCHAD-BEI, D. m. W., **1905**, Nr. 13 u. 14; **1907**, Nr. 3.
DEYCKE, M. m. W., **1907**, Nr. 48. — Brit. med. journ., **1908**, p. 802. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 49, 475. — Fortschritte a. d. Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. 9. — Ind. med. gaz., Suppl., Nov. **1909**. — Lepra, Bd. 7, Nr. 3. — M. m. W., **1910**, S. 633, 1. II. u. 8. III. **1911**, Nr. 43.
DIESING, D. m. W., **1907**, Nr. 20 und 23.
DIXON, Journ. of the Leprosy Investigation Comittee, **1890/91**, Nr. 1—3.
DOHI, Lepra, Bd. 3, 114, 115.
VAN DORT, BROES, Lepra, Bd. 1, 68.
DORENDORF, H., Arch. f. Laryng., Bd. 16, Heft 1, S. 1.
DOUTRELEPONT & WOLTERS, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 34, 55.
DUBREUILH, Lepra, Bd. 5, 3. — Intern. Dermat.-Kongr., Bd. 1, 142.
DUCREY, Giorn. ital., d. mal. ven. e d. pelle, **1892**.
v. DÜRING, Mon. f. pr. Derm., **1893**, S. 255. — Lepra-Konf., Bd. 1, 13, 20. — Lepra, Bd. 11, 47, 55. — D. m. W., **1900**, Nr. 9.
DUQUE, Lepra, Bd. 10, 74; Bd. 11, 262.
DUVAL, Arch. f. Derm., Bd. 109, 358. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, Nr. 2, S. 101. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 149, 152. — Journ. of exp. med., **1910**, p. 649; **1911**, p. 365, 374. — Brit. journ. of derm., **1911**, Nr. 9.
DUVAL & GURD, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 23. — Journ. of cut. diseases, incl. syph., Vol. 29, Nr. 4—8.
DYER, I., Journ. of cut. diseases, incl. syph., Vol. 29, Nr. 4—8. — Lepra, Bd. 1, 91; Bd. 6, 26, 49. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 23. — I. Lepra-Konf., Bd. 3, 500. — New-Orleans med. and surg. journ., **1897**.
EBSTEIN, Lepra, Biblioth. med., Monographien, Bd. 9.
EHLERS, Spedalskhed. Kopenhagen **1895**. — Brit. journ. of derm., Vol. 6, Nr. 64, 66. — I. Lepra-Konf., Bd. 2, 8, 69, — Lepra, Bd. 1, 43, 97, 155; Bd. 2, 149; Bd. 3, 17; Bd. 4, 82; Bd. 5, 1; Bd. 11, 25, 37. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 157. — M. m. W., **1910**, S. 41, 2141. — Int. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 1, 263.
EHLERS & BOURRET, Lepra, Bd. 11, 368.
EHLERS, BOURRET & WITH, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 147. — Arch. f. Derm., Bd. 106, Heft 1—3. — Bull. soc. path. exot., T. 4, 239, **1911**.
EHLERS & CAHNHEIM, Lepra, Bd. 2, 153, 160.
EHLERS & VERDIER, Lepra, Bd. 8, 264.
EICHMÜLLER, Notes sur la lèpre en Islande. Paris, Steinheil, **1896**.
EITNER, Wien. kl. W., **1906**, Nr. 5.
ELIASBERG, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 553. — D. m. W., **1909**, Nr. 44; **1911**, Nr. 7.
EMILE-WEIL, Lepra, Bd. 6, 32, 191.
EMILE-WEIL & TANON, Lepra, Bd. 6, 37.
ENGEL, Lepra-Konf., Bd. 1, 129. — Lepra, Bd. 3, 224, 229; Bd. 10, 102. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 16, 559. — Policlinique pour Lépreux au Caire, Traitément de la Lèpre. München **1910**.
ENGELBRETH, Derm. Wochenschr., Bd. 54, 700, 723.
ENGMANN & FALLER, Lepra, Bd. 3, 240.
FALCAO, Lepra, Bd. 5, 147; Bd. 7, 64; Bd. 11, 98.
FAVRAT & CHRISTMANN, C. Bakt., Bd. 10, 189.
FAY, H. M., Paris, Honoré Champion, **1909**. — Lepra, Bd. 6, 128, 168; Bd. 9, 160.
FEINDEL, Arch. f. Derm., Bd. 109, 354, 355. — Presse méd., **1911**, Nr. 15.
FEISTMANTEL, Lepra, Bd. 9, 31. — D. m. W., **1909**, S. 1022.
FICK, J., Arch. f. Derm., Bd. 92, 409. — Lepra, Bd. 7, 236.
FILARETOPOULO, Journ. mal. cut. et syph., 6. sér., T. 15.
FISICHELLA, Catania, **1898**.
FLEMING, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 112. — Lancet, **1909**, Vol. 1, 1512.
FORNÉ, Arch. de méd. nav., Paris **1890**.

FOX, Mon. f. pr. Derm., Bd. 52, 188. — New York med. journ., 11. IV. **1911**. — Amer. journ. med. scienc., Mai **1910**.
FRANKE & DELBANCO, Graefes Arch. f. Ophthalm., Bd. 50 und 59. — Lepra, Bd. 6, 41.
FREI & POKSCHISCHEWSKY, C. Bakt., Bd. 60, Heft 3/4.
FRESE, M. m. W., **1901**, Nr. 29, S. 1192.
FRUGONI, Arch. f. Derm., Bd. 95. — Berl. kl. W., **1909**, Nr. 38. — Lepra, Bd. 11, 205.
FRUGONI & PISANI, Berl. kl. W., **1909**, Nr. 33.
FUJINAMI, Virch. Arch., Bd. 161, Heft 1.
GAIRDNER, Brit. med. journ., 2. Juni **1887**.
GALLAY, Arch. de méd. nav., **1896**, p. 292.
GARIBALDI, Ann. d. derm., **1911**, p. 188. — Clin. derm. Roma, Jan. 1910. — Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, **1910**, fasc. II, p. 362.
GAUCHER, Journ. de méd. int., T. 13, **1909**.
GAUCHER & ABRAMI, Arch. f. Derm., Bd. 112, 351. — Bull. des hôpitaux, **1911**, p. 662. — Lepra, Bd. 8, 152.
GEORGY, C. Bakt., Ref., Bd. 42, 104, **1909**.
GERBER, Lepra, Bd. 3, 124, 243. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 96.
GERLACH, Diss. Dorpat **1890**.
GIANTURCO, Comm. assoc. naturalisti e medici, **1889**, Napoli.
GIOSEPPI, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 157. — Münch. m. W., **1910**, Nr. 48.
GJUBERT, Russkij Shurnal koshnych i weneritscheskich bolesnej, Bd. 6, Nr. 11.
GLÜCK, L., Arch. f. Derm., Bd. 52, 197. — Wien. med. W., **1901**, S. 29. — Int. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 1, 76. — Lepra, Bd. 1, 4, 13, 164, 198, 215, 217; Bd. 3, 181, 197; Bd. 4, 265; Bd. 5, 13, 15; Bd. 8, 1, 8, 10, 14, 30. — Lepra-Konf., I, 18, 25, 81, 87.
GLÜCK & WODYNSKI, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 62, Heft 1, **1903**. — Lepra, Bd. 4, 261.
GOLDSCHMIDT, Lepra-Konf., Bd. 1, 14. — D. m. W., **1901**, Nr. 2. — Berl. kl. W., **1891**, Nr. 15; **1894**, Nr. 7. — La lèpre. Paris 1894.
GOODHUE, Lepra, Bd. 7, 64, 131.
GORBAZEWITZ, Lepra, Bd. 2, 197.
GOTTHEIL, Journ. of cut. dis., **1911**, p. 239.
GOUGEROT, Lepra, Bd. 6, 117; Bd. 7, 52.
GRAVAGNA, Lepra, Bd. 3, 123. — Gazz. d. ospedale e d. clin., **1907**, Nr. 66. — Boll. d. mal. ven. sifil. e d. pelle, **1901**, H. 7. — Rif. med., **1896**, Nr. 138, 139. — Arch. f. Derm., Bd. 95, 236.
GRÖN, Lepra, Bd. 6, F. 1.
GROSFILLEZ, Lepra, Bd. 6, 186. — Ann. d'hyg. et méd. col., T. 9, 62.
GUILLIER, JEANSELME & MAUCLAIRE, Bull. soc. path. exot., Paris, 3. V. **1912**.
GURD, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 140. — Journ. of path. and bact., July **1911**. — Journ. of inf. dis., Vol. 8, 39.
GUTTMANN, Berl. kl. W., **1885**, S. 81.
DE HAAN, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 553.
HALLOPEAU, Lepra-Konf., Bd. 1, 233. — Lepra, **1901**, S. 103. — Lepra, Bd. 4, 273; Bd. 5, 257. — Bull. gén. d. thér., **1902**; 23. Okt. **1907**. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 14, 461.
HALLOPEAU & LEBRET, Ann. d. derm., **1903**.
HALLOPEAU & ROY, Lepra, Bd. 6, 251.
HAMMER, Schmidts Jahrb. der ges. Med., Bd. 209, 81.
HANSEN, Virch. Arch., Bd. 79, 32; Bd. 90, 542; Bd. 120, 476. — Virchow-Festschrift, Bd. 3. — Festschrift Danielssen, Bergen **1891**. — D. m. W., **1900**, Nr. 9. — Journ. of the Lepros. Invest. Com., **1890/91**. — Arch. f. Derm., Bd. 110, 225, 231, 478. — Lepra, Bd. 1, 3; Bd. 4, 235; Bd. 5, 76; Bd. 7, 27, 209; Bd. 8, 314.
HANSEN bei IMPEY, A handbook on leprosy, London, Churchill, **1896**.
HANSEN & LOOFT, Lepra Bibl. med., Abt. D, II. 2, **1894**.
HARBITZ, Lepra, Bd. 11, 341. — Norsk Magazin for Laegevidenskaben, **1910**, Nr. 10.
HATCH, Lepra, Bd. 7, 243.
HAVELBURG, Berl. kl. W., **1896**, Nr. 46.
HEARSEY, Brit. med. journ., 30. Okt. **1909**. — Lepra, Bd. 9, 124.
HEIDINGSFELD, Cincinn. Lancet, Clinic., 13. Febr. **1904**.

Heiser, C. Bakt., Ref., Bd. 43, 362; Bd. 45, 557. — Ann. d. derm., **1910**, p. 278. — Amer. journ. of the med. scienc., **1909**, p. 367. — Med. Rec., Vol. 74, Nr. 18, **1908**.
Hill, Lepra, Bd. 4, 187.
Hillis, Lepra, Bd. 4, 91, 199.
Hirschberg, Derm. Zeitschr., **1906**, H. 4.
Hirschberg & Biehler, Derm. Zeitschr., **1909**, S. 415 und 490.
Hodara, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53.
Hoffmann, E., Lepra, Bd. 11, 298.
Hollmann, New York med. journ., 27. März **1909**. — Lepra, Bd. 12, 26, 29, 231. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 147.
Holst, Danielssen Festschrift, Bergen **1891**.
Houtum, Lepra, Bd. 4, 55, 275; Bd. 5, 132; Bd. 6, 200; Bd. 7, 241; Bd. 8, 59.
Howard, Lepra, Bd. 9, 173.
Hundadze, Lepra, Bd. 3, 176; Bd. 7, 244.
Hutchinson, Leprosy and Fish-Eating. London, Constable & Co., **1911**. — Arch. f. surgery, Vol. 10, Nr. 38. — Policlinic, Vol. 6, Nr. 7, p. 317—318. — Lepra, Bd. 2, 1; Bd. 4, 188, 200; Bd. 5, 245; Bd. 7, 70. — Brit. med. journ., **1911**, p. 463.
Jackson, Bombay med. Congr., Febr. **1909**.
Jadassohn, Lepra, Bd. 5, 74. — Kongr. d. Deutschen derm. Gesellsch., Straßburg **1898**.
Jadassohn & Bayard, Lepra, Bd. 7, Nr. 1.
Jaja, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, **1886**.
Jeanselme, Lepra-Konf., I, 18. — Lepra, Bd. 2, 184, 229; Bd. 3, 187; Bd. 5, 78; Bd. 6, 64; Bd. 10, 114; Bd. 12, 70, 237, 241. — Intern. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2, 73, 76; Bd. 1, 202. — Gaz. d. hôpitaux, T. 74, Nr. 45. — Bull. soc. de derm., **1911**, p. 402. — Paris, Carré & Naud, **1900**. — C. Bakt., Ref., Bd. 47, 516. — Lèpre, in Brouardel & Mosny, Traité d'hygiène, **1911**. — Rapp. gén. IIIe Congr. Mutualité col. Constantine **1911**, Avril. — Bull. de la soc. de pathol. exot., **1910**, p. 326; **1911**, Nr. 2. — Prat. derm. — Presse méd., **1897**, Nr. 85; **1900**, p. 375, 388; **1901**, p. 165.
Jeanselme & Laurens, Lepra-Konf. Berlin, Bd. 1, Abt. 2, S. 18.
Jeanselme & Pierre Marie, Revue Neurologique, **1898**. — Lepra, Bd. 1, 73.
Jeanselme & Morax, Ann. d'oculistique, Nov. **1898**.
Jezierski, Lepra, Bd. 7, 236; Bd. 8, 234.
Joelsohn, Inaug.-Diss. Dorpat **1893**.
Joly, Lepra, Bd. 3, 57.
Joseph, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 43 u. 44. — Festschr. f. F. J. Pick, p. 359. — Berl. kl. W., **1896**, Nr. 37.
Journal of the Leprosy Investigation Committee **1890/91**.
Jundell, Almkvist & Sandmann, Centralbl. f. innere Med., 28. II. **1908**. — Lepra, Bd. 8, 236.
Impey, London, Churchill, **1896**.
Indische Lepra-Enquête, Rep. of the Leprosy-Commission in India. London **1893**.
Indische Commission, Brit. med. journ., 20. Juli **1895**.
Isaac, Senator, Benda, Berl. k. W., **1911**, Nr. 11.
Iwanow, Ann. inst. Pasteur, T. 16, Oct. **1902**.
Izar, M. m. W., **1910**, S. 182.
Kalindero, II. Intern. Kongr. f. Derm. u. Syph., Wien **1892**. — La Roumanie méd., **1893**, Nr. 1.
Kanthack, & Barclay, Brit. med. journ., June 6, **1891**. — Indische Lepra-Enquête, Rep. of the Leprosy Commission in India, London **1893**.
Karlinski, 8. Kongr. d. Deutschen Derm. Ges. — Lepra, Bd. 2, 185.
Katz, Repr. proc. Linn. soc., New South Wales, Vol. 4, 29 May **1889**.
Kaurin, Ann. de derm., 2. Extrait **1887**. — Danielssens Festschrift, Christiania **1893**. — Journ. of the Lepros. Invest. Com., **1890/91**.
Kayser & van Houtum, Lepra, Bd. 5, 119.
Kedrowsky, V. S., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**; Bd. 66, H. 1, S. 52. — Verh. Ges. Naturf. u. Aerzte, 82. Vers. Königsberg **1910**, Teil 2, 2, 424.
Kermorgant, Lepra, Bd. 3, 38; Bd. 4, 46, 256; Bd. 5, 30, 87; Bd. 6, 248; Bd. 7, 126; Bd. 8, 190.

KIKUCHI, Mitt. d. jap. hyg. Ges. Tokio, **1906**, S. 1.
KIRCHNER, Lepra, Bd. 6, 27; Bd. 10, 77; Bd. 11, 80. — In KUTTNER, Volksseuchen. Jena **1909**.
KITASATO, Lepra, Bd. 10, 144, 147, 150. — C. Bakt., Ref., Bd. 45, 545. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 507.
KLINGMÜLLER, Lepra, Bd. 1, 30; Bd. 3, 1; Bd. 6, 13. — Intern. Derm. Kongr. Berlin, S. 125. — Die Heilkunde, **1902**, H. 7. — D. m. W., **1902**, Nr. 37.
KLINGMÜLLER & WEBER, Klin. Jahrb., Jena, Fischer, **1897**. — D. m. W., **1897**, Nr. 8.
KNIPER, Isolierung bei Infektionskrankheiten. Amsterdam **1899**, S. 116.
KOBLER, Lepra, Bd. 10, 36, 57; Bd. 11, 78.
KOCH, R., Klin. Jahrb., Bd. 6. Jena, Fischer.
KOCH, FR., Med. Klinik, **1909**, Nr. 11. — D. m. W., **1896**, Nr. 30.
KÖBNER, Lepra, Bd. 2, 101.
KOLLE, Deutsche med. Wochenschr., **1899**.
— und HETSCH, Experim. Bakteriologie und Infektionskrankh., 3. Aufl., **1911**.
KRAUSE, In MOHR-STAEHELIN, Inn. Med., Bd. 1, 877.
KRIKLIWY, D. m. W., Bd. 54, 381.
KRULLE, D. m. W., **1902**, Nr. 39.
KÜHNE, Derm. Studien, H. 6, S. 15. Hamburg **1887**. — Tagebl. d. 60. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte, S. 340. Wiesbaden **1887**.
KÜLZ, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, H. 17; **1910**, H. 1. — Lepra, Bd. 8, 194; Bd. 9, 172. — C. Bakt., Ref., Bd. 43, 296; Bd. 47, 292.
KUHN, C. Bakt., Ref., Bd. 44, 452.
KUPFFER, Lepra, Bd. 8.
KYRLE, Arch. f. Derm., Bd. 110, 462.
LÄHR, M., Lepra. Berlin, Reimer, **1899**.
LAMOUREUX, Lepra, Bd. 9, 169, 211. — Bull. de la soc. de pathol. exot., **1910**, p. 160, 255. — C. Bakt., Ref., Bd. 47, 524.
LANDE, Mém. et bull. de la soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, **1885**, p. 453.
LARA, Etiologie et pathogénie de la Lèpre. Rosny-sous-Bois, **1906**.
LASSAR, Klin. Jahrb., Bd. 1, **1905**.
LAVERDE, I. Lepra-Konf., Bd. 3, 485.
LEBŒUF, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 140. — Lepra, Bd. 12, 180. — Bull. de la soc. de pathol. exot., **1911**, 278.
LEDERMANN, Lepra, Bd. 11, 373. — Tuberkulin, Arch. f. Derm., **1891**, S. 486; **1892**, 638.
LEFEBVRE, Phil. journ. of sc., **1910**, Serie B, p. 463. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, S. 151.
LEGRAIN, Lepra, Bd. 4, 45.
LELOIR, Lèpre. Paris **1886**. — Ann. de derm., 2. série, 625, **1887**.
LENZ, C. Bakt., Ref. Bd. 45, 560.
LEREDDE & PAUTRIER, Rev. prat. de mal. cut. Mars **1903**, p. 85. — Lepra, Bd. 4, 53.
LESSER, E., Schweiz. Rundschau, **1896**, H. 3, 4. — I. Lepra-Konf., Bd. 1.
LEVY, Giorn. de r. soc. ital. di igiene, Anno 24, Nr. 5.
LEVY, E., C. Bakt., **1899**.
LEWIN, A., Russky Wratsch, **1911**, Nr. 33. — Lepra, Bd. 12, 229.
LEWIN, J., Ann. of surg., **1910**, p. 778.
LEWIN, L., D. m. W., **1900**, Ther. Beilage, S. 45.
LIE, Arch. f. Derm., Bd. 107, 1; Bd. 110, 470; Bd. 113, 677. — Norsk Mag. for Laegevidensk, **1906**, p. 813; **1912**, p. 3. — D. m. W., **1904**, Nr. 38. — V. Intern. derm. Kongr. Berlin, Bd. 2, 139. — Lepra, Bd. 1, 64; Bd. 4, 21; Bd. 6, 64, 78; Bd. 7, 45; Bd. 11, 75. — I. Lepra-Konf., Bd. 1, 44.
LOEW, Lepra, Bd. 8, 59. — D. m. W., **1908**, S. 701.
LONG, E. C., Lancet, **1909**, Vol. 1, 959. — Lepra, Bd. 5, 232. — Brit. med. journ., **1911**, p. 470.
LOOFT, Danielssens Festschrift, **1891**.
LORAND, Wien. med. W., **1894**, Nr. 26.
LUBARSCH, Lepra-Konf., Bd. 2, 104.
LÜBIMOFF, C. Bakt., Bd. 2, 540.
DE LUGA, Gaz. de osp., 15. III. **1903**.
LUTZ, Mon. f. pr. Derm., Bd. 14, 30. — Derm. Studien, herausg. von P. UNNA, **1886**, H. 1.
MACDONALD, Extr. journ. Amer. med. assoc., June 6, **1903**. — Lepra, Bd. 4, 55, 180, 267.

Mackay, Lepra, Bd. 8, 112.
Mac Leod, Brit. med. journ., **1894**. — Lepra, Bd. 11, 309. — Brit. journ. of derm., **1912**, p. 229.
Magalhaes, Lèpre en Brésil, Rio de Janeiro, **1900**.
Maitland. C. f. innere Med., **1897**, Nr. 17.
Maldaresca, Spitalul, **1910**, Nr. 6.
Manson, Lepra, Bd. 4, 286.
Mantegazza, La lepra nella provincia di Cagliari, **1902**. — Intern. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 1, 286. — Lepra, Bd. 5, 170. — Rif. med., Anno 16, Nr. 250/251.
Mantoux & Pautrier, Ann. de derm., **1910**, p. 45. — Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris, **1909**, Nr. 32, p. 459. — Lepra, Bd. 9, 139.
Manuel, Lepra, Bd. 4, 49.
Marcano & Wurtz, Arch. de méd. exp., **1895**, p. 1.
Marchoux, Lepra, Bd. 11, 57; Bd. 12, 97.
Marchoux & Bourret, Lepra, Bd. 8, 121, 200; Bd. 9, 63. — Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, Nr. 7, p. 513, **1909**.
Marcondes de Moura, D. m. W., **1900**, Therap. Beilage, S. 45.
Marzinowsky, C. Bakt., **1899**, S. 762.
Masslakowetz & Liebermann, C. Bakt., Ref., Bd. 44, 490.
Maxwell, Lepra, Bd. 12, 223.
Mazza, Arch. f. Derm., Bd. 91, 57.
Meier, Lepra, Bd. 11, 334.
Melcher & Ortmann, Berl. k. W., **1885**, Nr. 13, **1886**, Nr. 9.
Mendes da Costa, Lepra, Bd. 3, 244 — Intern. Derm. Kongr. Berlin. — Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskundig, **1904**, Nr. 18, 1. Teil. — Lepra, Bd. 5, 243. — Vereeniging van neederlandsche Dermatologen, **1900**. — Lepra, Bd. 3, 244.
Meoni, Mon. f. pr. Derm., Bd. 51, 366. — Clinica dermosif. della r. università di Roma, Juni **1910**.
Merian, Derm. Woch., **1912**, S. 637.
Merian & Solano, Med. Klinik, **1911**, Nr. 10.
Merck, Wien. k. W., **1907**, Nr. 19.
Merkurjew, Russky Wratsch, **1910**, Nr. 27. — Klin.-ther. Wochenschr., **1911**, Nr. 18. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 52, 189; Bd. 53, 99.
Meyer, A., Thèse. Montpellier **1904**.
Meyer, K. F., Arb. a. d. Berner Inst. (Kolle), **1908**, H. 2.
Metschnikoff & Bedredka, Ann. inst. Pasteur, **1900**, p. 402.
Mezincescu, Soc. Biol., T. 64, Nr. 2, p. 514/515, **1908**. — C. Bakt., Ref., Bd. 42, 664.
Milian, Revue des hôp., **1909**, p. 1—3. — Lepra, Bd. 9, 35.
Mitsuda, Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urologie, Bd. 10, H. 12 und Bd. 11, H. 1, 1910/11. — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Sept. **1905**. — Lepra, Bd. 6, 41.
Montel, Bull. soc. de pathol. exot., T. 4, 48, **1911**. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, S. 158.
Montesante & Sotiriades, La Presse méd., **1910**, Nr. 70, p. 659. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 52, 189.
Montgomery, Occid. med. times, **1890**. — Pacific med. journ., **1892**, April. — Lepra, Bd. 1, 199. — New York med. rec., 10. IV. **1902**.
Montoya y Florez, Lepra, Bd. 12, 74.
Moreau, Arch. de méd. nav., **1909**, Nr. 91. — Lepra, Bd. 9, 34.
Moreira, Congr. brés. méd. et chir. Rio de Janeiro, **1903**, — Lepra, Bd. 6, 198; Bd. 7, 72; Bd. 11, 163.
Morris, Proc. of the royal soc. of med., derm. section, Vol. 2, Nr. 2, p. 41.
Much, M .m. W., **1909**, Nr. 36, S. 1825; **1912**, Nr. 16. — C. Bakt., Ref., Bd. 45, 558.
Müller, Fr., Arch. f. klin. Med., Bd. 34, **1882**.
Müller, R.. & Süss, Wien. k. W., **1911**, S. 559.
Münch, Dermatol. Studien, **1893**, H. 12. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 9, 413, 1889. — Gesch. der Lepra im Terekgebiet. Kiew **1894**.
Mugliston, Journ. of trop. med., July 15, **1905**. — Lepra, Bd. 6, 40; Bd. 8, S. 121.

Munch-Söegaard, Berl. kl. W., **1910**, Nr. 51; **1911**, Nr. 38.
Musehold, Lepra-Konf., Berlin **1897**, II, 102; III, 2, 413.
Musgrave & Clegg, Publ. p. j. bur. scienc. biol. lab., **1904**.
Nagamatsu, Arch. f. Derm., Ref., Bd. 112, 1056.
Nakano, Arch. f. Derm., Bd. 111, 819; Bd. 113, 781.
Neeb, Lepra, Bd. 3, 238.
Neish, Lepra, Bd. 12, 170.
Neish & Tonkin, Lepra, Bd. 5, 73.
Neisser, A., Bresl. ärztl. Zeitschr., **1879**, Nr. 20, 21. — Virch. Arch., Bd. 84, 514. — Ziemssens Handbuch, Bd. 14, 620. — Arch. f. Derm., **1886**, **1889**, S. 29, 42. — I. Lepra-Konf., I, 1; II, 25, 208. — Int. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2, 42. — II. D. Derm.-Kongr., **1889**.
Nekam, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 107, 95.
v. Neumann, Wien. kl. W., Bd. 19, Nr. 4.
Nicolas, Bull. soc. pathol. exot., T. 2, Nr. 4, p. 200, **1890**. — C. Bakt., Ref., Bd. 44, 353. — Lepra, Bd. 8, 243; Bd. 9, 121.
Nicolle, Acad. d. méd., 12. Aug. **1907**. — Lepra, Bd. 5, 160; Bd. 8, 197. — — Ann. de l'inst. Pasteur, 20. année, Nr. 5.
Nicolle & Bastide, Lepra, Bd. 7, 98.
Nicolle & Blaizot, Compt. rend. hebdom. soc. biol., Juli **1910**. — Soc. Biol., T. 69, 231; T. 70, 991. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 150.
Nishiura, K., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., Bd. 7.
Nobl, Lepra, Bd. 11, 209.
Noc, Ann. d'hyg. et de méd. col., Juli—Sept. **1903**, p. 481. — Lepra, Bd. 4, 208.
Noel, L. A., Thèse inaug. Paris. — Lepra, Bd. 4, 217.
Noguchi, C. Bakt., Ref., Bd. 46, 747. — Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 53, Nr. 12, **1909**. — Proc. of the soc. f. exp. biol. and med., New York City, Vol. 7, 20. Okt., **1909**.
Nonne, Lepra, Bd. 5, 22, 57. — Intern. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2, 97.
Ohashi, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 143. — Mitteil. der med. Gesellsch. zu Osaka, Bd. 10, Heft 3.
Oppenheim, M., Arch. f. Derm., Bd. 68, 81.
Ormsby, Journ. of the Amer. med. assoc., 31. Dez. **1904**.
Oro, Mario, Gazz. d. clin., **1892**, Nr. 13.
Ortholan, Bull. soc. path. exot., T. 4, 253, **1911**. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 139. — Lepra, Bd. 9, 168. — Bd. 12, 71.
Oudin, Lepra, Bd. 4, 212.
Padilla, Lepra, Bd. 6, 201.
Paldrock, Petersb. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 9.
Palhon, Lepra, Bd. 5, 70.
Pank, Lepra, Bd. 3, 240.
Paraskevas, Thèse d'Athènes **1902**. — Lepra, Bd. 3, 180.
Pasini, Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, Fasc. III, **1907**.
Paul, Diss. Dorpat **1886**.
Peiper, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 559. — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, Heft 2; **1911**, Heft 20.
Pekar, Diss. Zürich, **1902**.
Pellizzari, Lepra-Konf., I, 4, 146. — Mon. f. pr. Derm., Ref., Bd. 25, Nr. 8.
Penrose, New York med. journ., 21. Aug. **1909**, p. 337. — Ann. de derm., **1910**, p. 45. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 49, 561.
Pernet, Lepra, Bd. 2, 203; Bd. 4, 144; Bd. 5, 247; Bd. 11, 239. — Transact. of the path. soc. of London, **1901**, p. 78.
Perrin, Lepra, Bd. 11, 69. — Mém. et bull. de la soc. de méd. et de chir. d. Bordeaux, **1885**.
Petersen, I. Lepra-Konf., Bd. 2, 64. — Bei Impey, A Handbook on Leprosy. Capetown, Richards & Son, **1896**. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 7, 1011, **1888**.
Petges, Lepra, Bd. 5, 253.
Petrini, Bucarest, Imprimerie de l'indépendance roumaine, **1897**. — Internat. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2. — Arch. f. Derm., Ref., Bd. 112, 7. D. Derm. Gesellsch., Kongr. Breslau, **1894**.
Philippson, Deutschmanns Beiträge z. Augenheilk., Bd. 11, 31, **1893**. — Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, Fasc. 3, **1899**; **1900**. — Virch. Arch., Bd. 132, S. 229.

Photinos & Michaelides, Lepra, Bd. 12, 207.
Piccardi, Arch. f. Derm., Ref., Bd. 112, 7, **1912**.
Pitres, Lepra, Bd. 4, 108. — Bull. d. l'acad. d. méd., **1892**, Nr. 48.
Pitres & Sabrazès, Lepra, Bd. 4, 109.
Plehn, Arch. f. Derm., **1903**, S. 64.
Pokrowski, D. m. W., Bd. 54, 240.
Pollitzer, Arch. f. Derm., Bd. 109, 354. — Med. rec., 28. Jan. **1911**. — Journ. of cut. dis., incl. syph., Bd. 29. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 23.
Preuss, Purschmanns Handbuch, Bd. 1, 112.
Prissmann, Intern. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2, 151. — Lepra, Bd. 5, 72.
Profeta, Giorn. intern. d. scienze med., **1889**.
Puschtiwoi, Jeshenjedelnik, **1900**, Nr. 14, p. 240. — Lepra, Bd. 2, 183.
Quinquaud, Bull. soc. franç. derm. et syph., **1890**, p. 131.
Rake, Port of Spain, **1890**. — Berl. kl. W., **1891**, Nr. 2. — Transact. pathol. soc. London, **1887**, Vol. 38, p. 439. — Rep. on Leprosy and Trin. Leper Asylum, Trinidad **1893**. — Indische Lepra-Enquête, Rep. of the Leprosy Commission in India, London **1893**. — Brit. med. journ., 1888, p. 215. — Bericht über Lepra und das Lepra-Asyl zu Trinidad für **1889**. Port of Spain, **1891**.
Rakotobé, Thèse, Montpellier, **1903**.
Raschid, Therap., Aug. **1909**. — Brit. med. journ., 1909, Vol. 2, 1343. — C. Bakt., Ref., Bd. 45, 559.
Ravogli, Lepra, Bd. 11, 77.
Raynaud, Journ. mal. cut. and syph., **1901**, Nr. 12. — Lepra, Bd. 2, 182, 249; Bd. 4, 101; Bd. 5, 205.
Recio, Sanidad y Beneficencia, Habana **1909**, p. 292. — Lepra, Bd. 9, 178.
v. Recklinghausen, Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. Berlin, Reimer, **1899**.
Reenstjerna, D. m. W., **1912**, Nr. 38.
v. Reissner, Mon. f. pr. Derm., Bd. 22, 225; Bd. 28, 157.
Reschetillo, Russ. Zeitschr. f. Derm. u. verw. Krankh., Bd. 5. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 36, 146; Bd. 37, 318. — D. m. W., **1903**, Lit.-Beilage, S. 203.
Richer, Gaz. hebd. de méd. et de chir., T. 49, Nr. 35.
Richter, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, Nr. 2. — Lepra, Bd. 3, 27. — Arch. f. Geschichte der Med., Bd. 4, Heft 5.
Rikli, Diss. Bern **1892**.
Rille, J. H., Lepra, **1901**, S. 7, 88.
Robelin, Lepra, Bd. 3, 174.
Robinson, Lancet, **1867**, zit. Leloir, S. 305.
Rocamora, Arch. f. Derm., Ref., Bd. 112, 7.
Rochet & Billet, Ann. derm. et syph., T. 6, 422.
Römer, Lepra, Bd. 6, 258; Bd. 7, 89.
Ronda-Smit, Lepra, Bd. 7, 221.
Rosolimos, Lepra, Bd. 11, 61.
Rost, Indian med. Gazette, May **1904**. — Lepra, Bd. 5, 131. — Journ. of trop. med., 1. Sept. **1905**. — Lepra, Bd. 6, 256. — C. Bakt., Ref., Bd. 50, 1521. — Münch. m. W., **1911**, S. 1136. — Scientific memoirs by officers of the med. and san. departm. of the governm. of India, **1911**, Nr. 42.
Roux, Thèse Poissy, **1890**.
Rovery, Thèse Lyon **1905**. — Lepra, Bd. 6, 210.
Row, Lepra, Bd. 9, 129.
Rudle, Lepra, Bd. 6, 44.
Ruelle, Ann. d'hyg. et méd. col., T. 8, 473.
Ruiz, Lepra, Bd. 8, 111.
Rumpel, D. m. W., **1910**, S. 2286.
Sadikoff, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 101.
Sakurane, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol., Bd. 32, 563. — Med. Klinik, **1908**, Nr. 8.
Saltzmann bei Impey, A Handbook on Leprosy. Capetown, Richards & Son, **1896**.
Samgin, Lepra, Bd. 5, 130, 221, 230.
Sand, Lepra, Bd. 3, 7; Bd. 11, 39. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 49, Nr. 7.
Sandes, Lepra, Bd. 7, 69. — Brit. med. journ., **1911**, Nr. 2644. — Journ. of trop. med. and hyg., **1910**, Nr. 15. — Lepra, Bd. 12, 243.

Sauton, Paris, C. Naud, **1901**.
Savas, C. Bakt., Bd. 9, 826.
Sawtschenko, C. Bakt., Bd. 5, Nr. 18.
Scott, Lepra, Bd. 3, 177.
Sederholm, Lepra, Bd. 7, 366; Bd. 8, 341.
Serra, Mon. f. pr. Derm., Bd. 51, 282; Bd. 52, 187. — Policlinico, Vol. 16, Nr. 12. — Lepra, Bd. 9, 217; Bd. 12, 1. — Intern. Derm.-Kongr. Rom, Arch., Bd. 112, 7. Ref.
Shibayama, Zeitschr. f. Bakt., Tokio **1899**, Nr. 48.
Shiota, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 19, Heft 4. — Lepra, Bd. 11, 205.
Siebert, Lepra, Bd. 5, Fasc. 4.
Silberschmidt, C. Bakt., Ref., Bd. 44, 119.
Simpson, Policlinic, **1902**, p. 159.
Simons, Journ. of the Leprosy Investigation Comittee, **1890/91**, Nr. 1—3.
Slatinéanu & Daniélopolu, Compt. rend. hebdom. de la soc. de Biol., T. 65, Nr. 34, **1908**. — C. Bakt., Ref., Bd. 43, 352; Bd. 48, 555.
Smith, Transact. rep. Bombay, med. congr., **1909**.
Smith & Bisset, Ebenda, **1909**.
Söegaard, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 99.
Solano, Lepra, Bd. 10, 63.
Sommer, Lepra, Bd. 10, 16.
Sorel, Ann. de l'inst. Pasteur, **1909**, Nr. 7.
Spiegel, Mon. f. pr. Derm., Bd. 22, Nr. 5.
Sprecher, Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 99.
Sugai, Japan. Zeitschr. f. Derm., Bd. 11, Heft 2, **1911**. — Mitteil. d. med. Gesellsch. zu Osaka, Bd. 10, Heft 1, 2. — Lepra, Bd. 5, 75; Bd. 8, 176, 203; Bd. 12, 169. — Derm. Zeitschr., Bd. 16. — Arch. f. Derm., Bd. 95, 313; Bd. 112, 89. — C. Bakt., Ref., Bd. 45, 553; Bd. 50, 141.
Sugai, Mabuchi & Mononobe, Mon. f. pr. Derm., Bd. 52, 520. — Mitt. d. med. Ges. Osaka, Bd. 9. — Arch. f. Derm., Bd. 112, 88. — Japan. Zeitschr. f. Derm., Bd. 10, Heft 12; Bd. 11, Heft 1.
Sugai & Mononobe, Japan. Zeitschr., f. Derm., Bd. 11, 9—11.
Sugai & Ohashi, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 143, 158. — Mitteil. d. med. Ges. zu Osaka, Bd. 9, Heft 7; Bd. 10, Heft 1.
Suzor, Progr. méd., **1886**.
Swift, Occid. med. Times, **1890**, April.
Swift & Montgomery, Ebenda, **1890**, Sept.
Schäffer, I. Lepra-Konf., II, 61, 106; III, 421. — Lepra, Bd. 1, 14, 21; Bd. 2, 57. — Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 43, 44, 154.
Scheube, Handbook f. med. men. Cantlie, London. — Lepra, Bd. 4, 146.
Schilling, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1909**, Nr. 23.
Scholtz & Klingmüller, Lepra, Bd. 1, 93.
Schottelius, Tageblatt der 59. Versamml. d. deutsch. Naturforscher u. Aerzte, Berlin, **1886**, S. 379.
Stahlberg, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. 41, Heft 2, 3.
Stanziale, R., Acc. med. chir., Neapel **1911**. — Giorn. ital. d. mal. ven. e d. pelle, **1910**, Nr. 5; 1912, Nr. 1. — Arch. f. Derm., Bd. 112, 348. — C. Bakt., Bd. 61, 5. — Lepra, Bd. 12, 99.
Stefansky, C. Bakt., Bd. 33, Nr. 7, S. 481. — Lepra, Bd. 4, 263.
Steffenhagen, Berl. kl. W., **1910**, Nr. 29.
Stein, Wien. kl. W., **1912**, Nr. 42.
Stephan, Diss. Straßburg **1896**.
Stephan & Kutznitzky, Lepra, Bd. 1, 56.
Sticker, M. m. W., **1897**, Nr. 39, 40. — Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, Anlage. — Lepra, Bd. 11, 63. — Derm. Zeitschr., Bd. 5, H. 6. — I. Lepra-Konf., Bd. 2, 55. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 49, Nr. 7.
Strain, Brit. med. journ., Vol. 2, 715.
Tache, Journ. of the Lepros. Invest. Com., **1890/91**, Nr. 1—3.
Takasawa, Mon. f. pr. Derm., Bd. 52, 521.
Tashiro, Lepra, Bd. 3, 65. — C. Bakt., Orig., Bd. 31, 276.
Teague, C. Bakt., Ref., Bd. 47, 524. — Phil. journ. of scienc., serie B, Vol. 4, Nr. 5, p. 323.
Tedeschi, C. Bakt., Bd. 14, 113.
Tello, Lepra, Bd. 10, 171.

Terebinsky, Ann. de derm., **1908**, p. 503; **1911**, p. 8—10.
Thibierge, I. Lepra-Konf., **1897**.
Thin, Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph., **1886**, S. 337.
Thiroux, Lepra, Bd. 4, 117, 126, 271. — Ann. d'hyg. et de méd. col., T. 6, 562.
Thoma, Sitz.-Bericht der Dorpater Naturforschergesellsch., **1889**.
Thompson, Rep. of the board of health in leprosy in New South Wales for the years **1903** and **1904**. — Mon. f. pr. Derm., Bd. 53, 98. — Lepra, Bd. 7, 211; Bd. 8, 189.
Thompson & Bjarnhjedinson, Lepra, Bd. 9, 191.
Tièche, Kongr. d. Deutsch. Derm. Gesellsch., **1906**.
Todd, Brit. med. journ., 1896, p. 1499.
Tonkin, Royal med. and chir. soc. of London, 27. Mai **1902**. — Lepra, Bd. 3, 134; Bd. 4, 62.
Touton, Fortschr. d. Med., **1885**. — 5. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1886, S. 242. — Fortschr. d. Med., **1886**, Nr. 2. — D. m. W., 1886, Nr. 13. — Lepra, Bd. 11, 76.
Traina, V., Riun. della soc. ital. di patol., Palermo **1908**. — C. Bakt., Ref., Bd. 43, 293.
Troitzkaja, D. m. W., Bd. 54, 71.
Truc, C. Bakt., Ref., Bd. 45, 560. — Acad. de méd., Paris, 4. Mai **1909**.
Truffi, 11. Zusammenkunft der ital. Gesellsch. f. Derm. u. Syph., 6. Sitzung. Mon. f. pr. Derm., Bd. 51, 416.
Truhart, D. m. W., **1891**, Nr. 36—38.
Turner, Brit. journ. of derm., **1911**, Nr. 9. — Lepra, Bd. 4, 127.
Twort, Proc. of the roy. soc., Ser. B, Vol. 83, Nr. 562, p. 156.
Uhlenhuth, Berl. kl. W., **1910**, Nr. 10, — Lepra, Bd. 11.
Uhlenhuth & Steffenhagen, Lepra, Bd. 9, 94.
Uhlenhuth & Westphal, C. Bakt., Bd. 29, Nr. 6. — Lepra, Bd. 2, 117.
Unna, Mon. f. pr. Derm., Bd. 12, 477, **1891**. — D. m. W., **1886**, S. 123. — Lepra, Bd. 6, 141. — Lepra-Konferenz, Bd. 2, 99, Berlin **1897**. — Histotechnik der leprösen Haut, Hamburg und Leipzig, **1910**. — Therapie der Gegenwart, Juli **1902**. — Mon. f. pr. Derm., **1885**, Erg.-Heft, S. 47; **1891**, S. 477; Bd. 20, 443; Bd. 53, 515. — 5. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden **1886**, S. 227. — Derm. Studien, Hamburg 1886, Heft 1. — Ann. de derm. et de syph., **1911**. — Med. Klinik, 1909, Nr. 36; 1911, Nr. 10. — Dublin journ. of med. scienc., Febr. **1890**. — Virch. Arch., Bd. 103, 553. — Münch. m. W., **1911**, S. 109. — Monist. Jahrhundert, **1912**. — Histopath. Atlas. — Histopathologie.
Unna, jr., Derm. Studien, Bd. 21, 283, Hamburg.
Urbanowicz, D. m. W., **1899**, Nr. 37.
Veendam, Lepra, Bd. 3, 172.
van de Velde, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, Heft 2.
Verdier, Ann. d'hyg. et de méd. col., T. 10, 5.
de Vergueiro, Lepra, Bd. 7, 261.
Verotti, Arch. f. Derm., Ref., Bd. 112. — 13. Versamml. Soc. ital. d. derm. e sif., Milano **1912**, p. 102.
de Vertueil, F. A., & F. L., Brit. med. journ., **1911**, p. 655.
Vidal, Acad. de méd., Okt. **1885**, zit. Leloir, S. 315.
Vignolo-Lutati, Mon. f. pr. Derm., Bd. 50, 38; Bd. 51, 281. — Gazzette med. ital., **1909**, Nr. 43. — Il Morgagni, 1909, Nr. 7.
Vintras, Lepra, Bd. 3, 181.
Virchow, Berl. kl. W., **1901**, Nr. 2.
Virchow & Polakowski, I. Lepra-Konf., Bd. 2, 79.
Walker, C. Bakt., Ref., Bd. 44, 356. — Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 51, Nr. 14, **1908**.
Wassermann, Berl. kl. W., **1895**, Nr. 50.
Wechselmann & Meyer, Lepra, Bd. 8, 226.
Weill, C. Bakt., Ref., Bd. 47, 461.
Wellmann, Lepra, Bd. 4, 256.
Werner, Lepra, Bd. 3, 60.
Wesener, Tagebl. der 60. Versamml. deutsch. Naturf. und Aerzte, Wiesbaden 1887, S. 277. — C. Bakt., Bd. 2, 131, 450, 1887. — Münch. m. W., 1887, Nr. 18. — Zieglers Beiträge, Bd. 7, 615.
Wherry, C. Bakt., Ref., Bd. 42, 664; Bd. 44, 357; Bd. 47, 526. — Journ. of the Amer. med. assoc., **1908**, Nr. 23. — Journ. of inf. dis., Vol. 6, Nr. 5, **1909**.

WHITE, Amer. journ. of med. scienc., 1882.
WHITMORE & CLEGG, C. Bakt., Ref., Bd. 50, 150. — Phil. journ. of science, ser. B, Vol. 5, 559, **1910**.
WIJCHGEL, Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië, Bd. 36, 55.
WILKINSON, Lepra, Bd. 6, 250.
WILLIAMS, Brit. med. journ., 16. XII. **1911**.
WNUKOW, Virch. Arch., Bd. 131. — C. Bakt., Bd. 12, 783.
WOLFF, Monatshefte f. pr. Derm., **1885**, Erg.-Heft. — Verhandl. des deutsch. derm. Kongr., **1898**. — Lepra, Bd. 1, 72. — Intern. Derm.-Kongr. Berlin, Bd. 2, 81.
WOLTERS, C. Bakt., Bd. 13, 469.
WOODSON, Phil. med. journ., Vol. 4, 832, 1231.
WURTZ & LEREDDE, Lepra, Bd. 2, 50.
WYNNE, Lancet, **1890**, Nr. 1, p. 14.
YAMAMOTO, C. Bakt., Orig., Bd. 47, Heft 5.
ZAMBACO-PASCHA, Lissabon. Kongr., **1906**. — Arch. f. Derm., Bd. 3, Heft 1. — Lepra, Bd. 3, 237. — Bull. de l'acad. de méd., 28. Juli **1896**, p. 96. — Revue de méd. de Moscou, **1893**, Nr. 41. — L'hérédité de la lèpre, Paris, Masson. — Revue med.-pharm., **1903**.
ZECHMEISTER, Lepra, Bd. 3, 130; Bd. 5, 71; Bd. 11, 107.
ZEIT, F. R., Mon. f. pr. Derm., Bd. 27, Nr. 2.
ZENONI, Lepra, Bd. 4, 269. — Giorn. ital. d. mal. ven. e delle pelle, **1904**. — Gazz. med. ital., anno 53, Nr. 45.
ZIEMANN, Lepra, Bd. 9, 23.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I und II.

Die Erklärung der Krankenabbildungen ergiebt sich aus den Unterschriften. Die Moulagen, von denen diese Bilder genommen sind, verdanke ich der großen Freundlichkeit des Herrn Oberarzt Dr. Ed. Arning in Hamburg.

Tafel III.

Fig. 1. Leprom der Haut. Auf der rechten Seite tritt die lepröse Infiltration dicht ans Epithel heran. Schwache Vergrößerung.

„ 2. Aus einem alten Leprom der Haut. Nerv mit Globi und anscheinend extracellulären Bacillenzügen. In der Umgebung Globi und Bacillenmassen, auch in den Kapillaren. Immersion.

„ 3. Aus einem frischen Leprom der Haut. Erweiterte Kapillare mit Endothelwucherung und einer Endothelzelle mit Bacillen. In der Umgebung Plasmazellen ohne Bacillen, vakuolisierte, zum Teil mehrkernige „Leprazellen“ mit (eine auch ohne) Bacillen, Globi und Bacillen ohne sichere Beziehung zu den Zellen. Immersion.

„ 4. Haar mit bacillenhaltiger Wurzelscheide und Bacillen (extra- und intracellulären) in der Umgebung. Immersion.

„ 5, 6, 7. Leprazellen aus dem Nasenschleim bei tuberkulöser Lepra.

„ 8. Einzelne Bacillenhaufen, zum Teil in Zigarrenbündelform aus dem Nasenschleim bei tuberkulöser Lepra. Keulen- und „Coccothrix“-ähnliche Formen.

„ 9. Tuberkuloide Lepra mit Nekrose, Epithelioid- und Riesenzellen. Schwache Vergrößerung.

„ 10. Rand der Nekrose aus demselben Präparat mit Bacillen. Immersion.

„ 11. Makulöse Lepra. „Nicht-spezifische“ Infiltration. Schwache Vergrößerung.

„ 12. Makulöse Lepra. Uebergang zu der „tuberkuloiden“ Form. Zellstränge zum Teil mit aufgehellten „epithelioiden“ Zentren (hier und da beginnende Riesenzellbildung). Schwache Vergrößerung.

„ 13. „Große motorische histologisch nicht veränderte pigmentreiche Vorderhornganglienzelle mit Bacillen im Innern, Dendriten und Achsenzylinderfortsatz.“ Mit Erlaubnis von Herrn Geheimrat Uhlenhuth reproduziert aus: Uhlenhuth & Westphal, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29, Nr. 6, 1901.



Fig. 2. Lepra anaesthetica (Memel).



Fig. 1. Lepra tuberosa (Litauerin, als Kind infiziert).

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**



Fig. 3. Lepra anaesthetica (7-jähriger Knabe aus Norwegen).

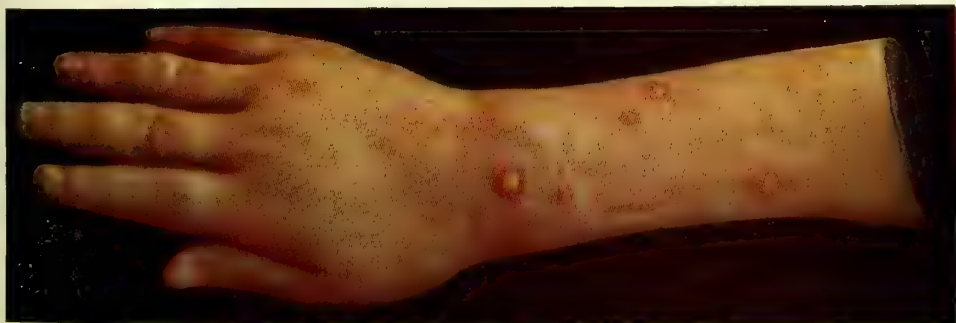
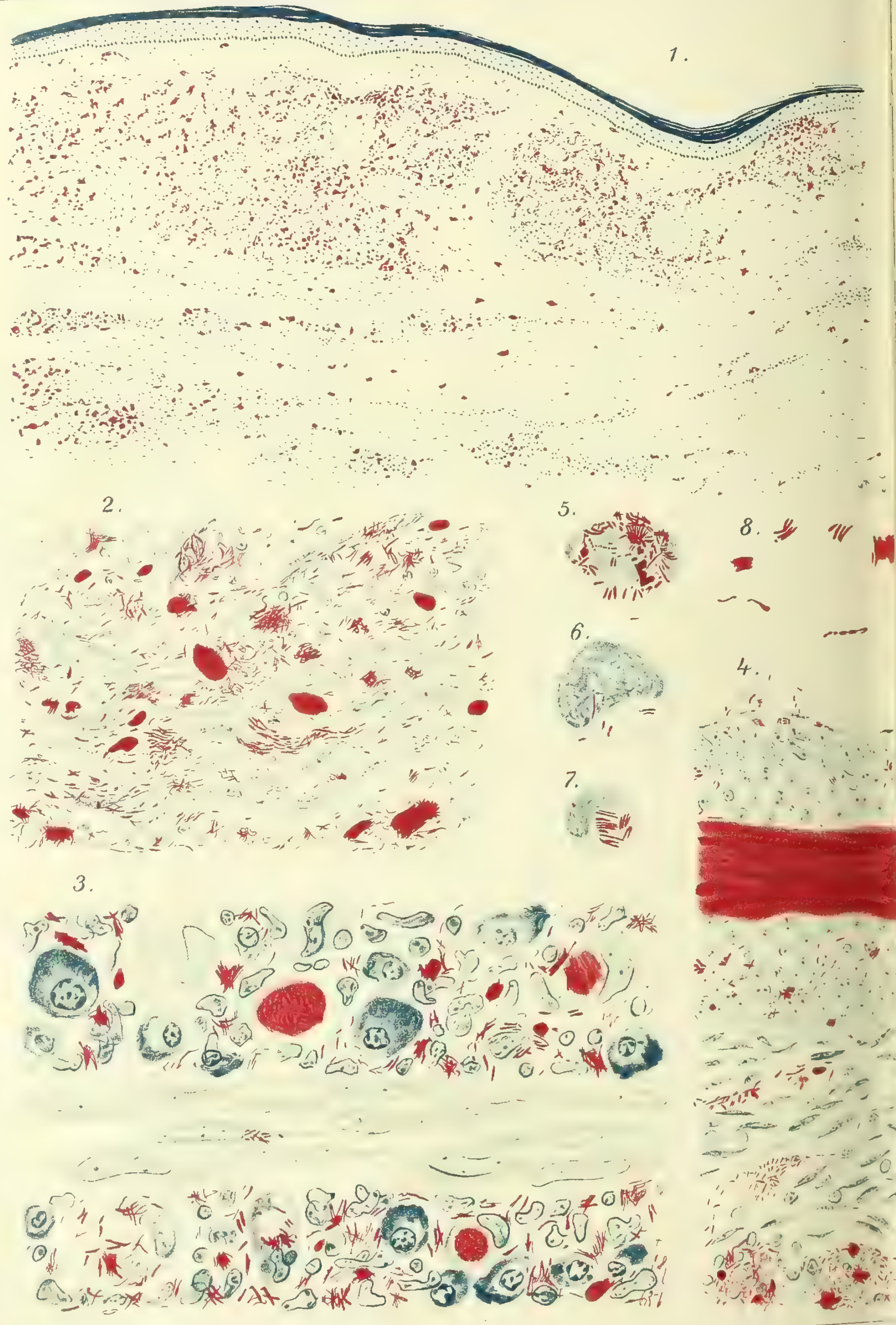
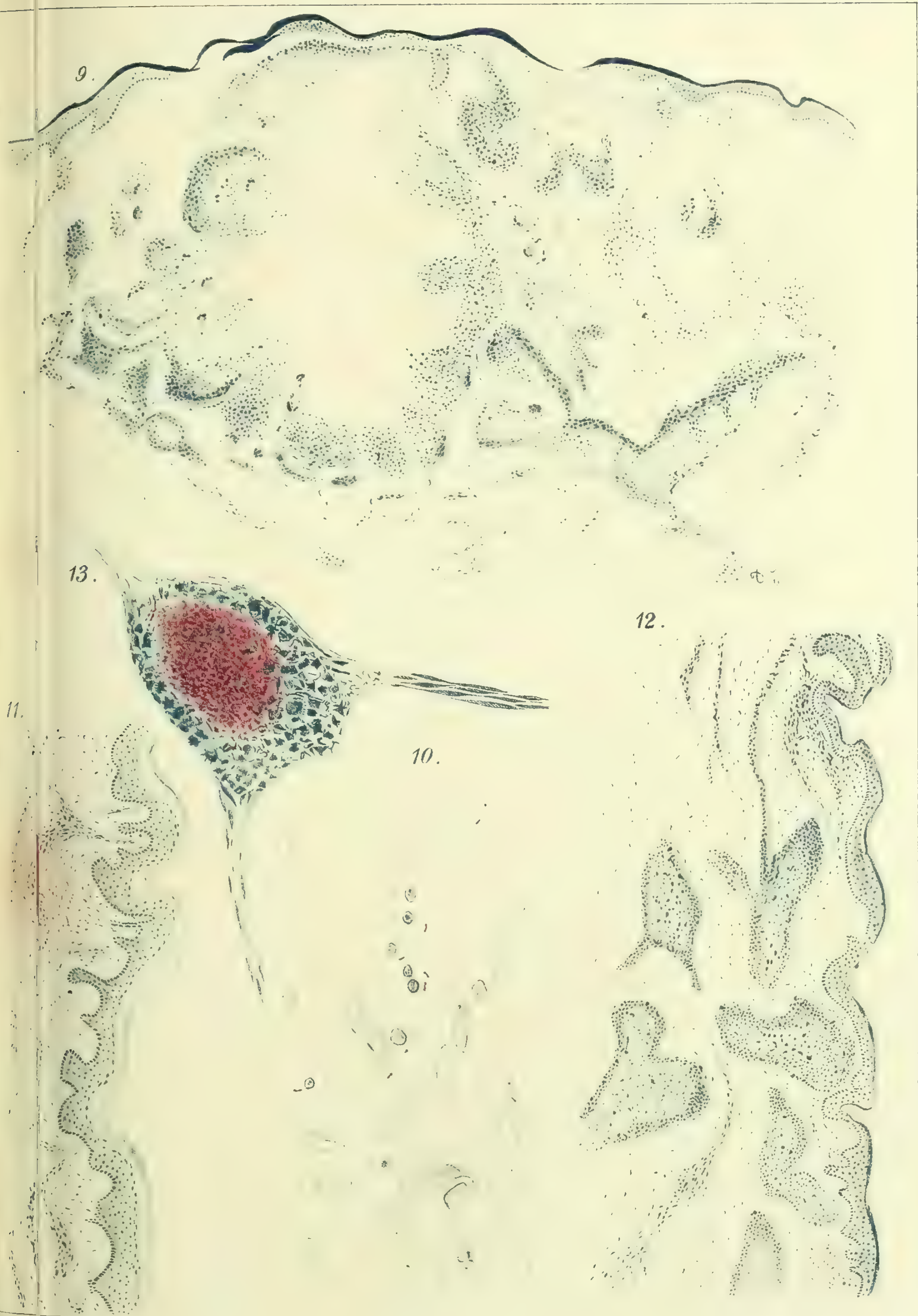


Fig. 4. Oedema perstans leprosum, Lepromata acuta (14-jähriger Halbweißer, Hawaii).

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**



Verl. [illegible]



n Jena

Lith Anst v A. Giltsch, Jena.

XIV.

Ueber Diphtherie.

Von

Prof. **M. Neisser** und Dr. **H. A. Gins**

in Frankfurt a. M.

Geschichtliches über Diphtherie.

Die uns heute unter dem Namen Diphtherie geläufige Infektionskrankheit stammt, wie so manche andere Seuche, aus dem nahen Orient*). Den griechischen Aerzten des Altertums war sie anscheinend nicht bekannt, HIPPOKRATES und seine Schüler hätten sie wohl nicht übersehen. Auch die späteren großen Gelehrten CELSUS, SORANUS, GALEN erwähnen kein Leiden, in dem wir die Diphtherie hätten mit Bestimmtheit erkennen können.

Dagegen findet sich in dem babylonischen Talmud, einem Werk, welches die alte jüdische Ueberlieferung gesammelt enthält, die Beschreibung einer Krankheit, die mit der Diphtherie identisch zu sein scheint.

Am Ausgang des 6. Jahrhunderts ist die Krankheit im Orient gut bekannt und gut beschrieben (AETIUS VON AMIDA), gleichzeitig fällt in diese Zeit die erste Beschreibung einer Epidemie in westlichen Gegenden.

Die erste Erwähnung des Einbruchs der Seuche in Deutschland dürfte bei FRANK VON WÖRD um 1500 zu finden sein, welcher damals eine bisher unbekannte Seuche in der Rheingegend beobachtete. Wahrscheinlich handelte es sich um eine Diphtherie-Epidemie.

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts verschwand die Krankheit vollständig aus Europa, erschien aber nach kurzer Zeit am Anfang des 19. Jahrhunderts wieder und erlebte in dessen Verlauf eine Ausbreitung wie nie zuvor.

1825—36 dehnte sie sich über Frankreich und die Schweiz aus, während Deutschland nur vereinzelte kleinere Ausbrüche hatte. Nach kurzem Abflauen entwickelte sich dann um die Mitte des Jahrhunderts eine pandemische Ueberflutung nicht nur Europas, sondern der ganzen zivilisierten Welt, welche große schwere Epidemien in China, Indien und Australien verursachte.

*) Wir folgen hier im wesentlichen der Darstellung von LÖFFLER, Bacteriology of Diphtheria (NUTTAL, GRAHAM-SMITH).

In den letzten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts machte sich abermals ein Abfallen der Häufigkeit bemerkbar. Heutzutage scheinen wir uns wieder am aufsteigenden Ast der Diphtheriekurve zu befinden.

Von Bretonneau stammen die Grundlagen der Beobachtungen über diese Krankheit. Eine Epidemie in der Garnison von Tours führte er auf den gemeinsamen Gebrauch von Trinkgeschirr zurück und betonte damit zuerst die infektiöse Natur der Krankheit. Weiterhin erkannte er die Bedeutung der Bildung von Membranen als für die Diphtherie charakteristische Veränderung. Den Zwiespalt, den das Auftreten von Rachendiphtherie bei den einen, von Croup bei andern in die Ansicht der Aerzte hineingetragen hatte, versuchte er auszuschalten durch seine Vermutung, daß Rachendiphtherie und Kehlkopfcroup zwei verschiedene Formen derselben Krankheit seien. Auch erkannte er, daß die Scharlachangina mit der Diphtherie nichts zu tun habe.

Diese Beobachtungen fanden in Trousseau (1828) einen eifrigen Anwalt, der sie seinerseits erweiterte, wenn er auch nicht in Allem mit Bretonneau übereinstimmte. Er setzte an Stelle der Bezeichnung „Diphtheritis", wie Bretonneau die Krankheit genannt hatte, den Namen „Diphtherie", welcher heute fast allgemein üblich geworden ist. So wollte er seine Ansicht zum Ausdruck bringen, daß es sich nicht lediglich um einen lokalen Prozeß handelte, sondern um eine Allgemeinerkrankung, bei welcher die lokalen Erscheinungen im Vordergrund stehen.

Während Bretonneaus Ansicht sich in Frankreich bald durchsetzte, dauerte es in Deutschland noch mehrere Jahrzehnte, bis die Infektiosität der Diphtherie anerkannt wurde. Noch 1855 mußte er durch einen offenen Brief an Blache und Guersant die Tatsachen, welche ihn zu seiner Anschauung gebracht hatten, wiederholen und erweitern.

In den 60er Jahren war das Augenmerk der Forscher darauf gerichtet, den Erreger der Diphtherie aufzufinden und wenn möglich außerhalb des Körpers zu züchten. Die Ansicht, daß die Diphtherie eine ansteckende Krankheit und mit größter Wahrscheinlichkeit durch belebte Mikroorganismen verursacht sei, war Gemeingut der wissenschaftlichen Welt geworden. Letzerich, Hueter, Tommasi-Crudeli beschrieben Organismen, die sich für die Erreger der Diphtherie hielten. Sie konnten mit ihren unvollkommenen Hilfsmitteln ebensowenig Erfolg haben, wie die späteren Untersucher der 70er Jahre. Zwar waren Letzerich und Klebs die ersten, welche diphtherisches Material kulturell verarbeiteten, aber zu Reinkulturen kamen sie noch nicht.

Hand in Hand mit der Suche nach der Aetiologie der Diphtherie gingen die Versuche, durch Uebertragung diphtherischen Materiales auf Menschen oder Versuchstiere die Krankheit experimentell zu erzeugen. Bereits Bretonneau hatte ohne Erfolg versucht, Diphtherie künstlich bei Tieren zu erzeugen. Trousseau und Peter versuchten es ohne Erfolg, sich durch Selbstimpfung zu infizieren. Labadie-Lagrave, Duchamp, Homolle, Francotte führten zahlreiche Tierimpfungen aus, ohne jedoch Erscheinungen zu erzielen, die der menschlichen Diphtherie entsprochen hätten. Oertel hatte bei seinen Tierversuchen manchmal Erfolg, so gelang es ihm, bei Kaninchen in der Trachea Pseudomembranen zu erzeugen. Kulturversuche machte

er nicht, weil sie bei der mangelnden Methodik keinerlei Aussicht auf Erfolg boten.

Neben den zahlreichen Mikroorganismen, die die Erreger der Diphtherie sein sollten, sah Klebs in einer Reihe von Fällen Stäbchen besonderer Art. „Was die Form dieser Stäbchen betrifft, so sind sie gleichmäßig lang, äußerst schmal und erreichen im ganzen kaum die Größe der Tuberkelbacillen. Eine ziemliche Anzahl derselben ist sporentragend, und zwar befinden sich stets zwei endständige Sporen an je einem Stäbchen. Bei dem Eintrocknen diphtherischer Membranen, wenn dasselbe allmählich in gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure geschieht, vermehren sich die Sporen sehr bedeutend, und trifft man dann selten ein Stäbchen, welches keine solchen enthält, viele enthalten bis 4 Sporen.“

Damit war zweifellos die Aufmerksamkeit der Forscher nach einer neuen Richtung hingelenkt worden; denn es ist wohl anzunehmen, daß Klebs die Diphtheriebacillen gesehen hat, deren Züchtung ihm nicht gelingen wollte. Diese entscheidende Tat gelang Löffler 1884, welcher die Kochschen Methoden auf die Erforschung der Diphtherie anwendete. Nachdem seine Versuche, auf Fleischwasser-Pepton-Gelatine Kulturen zu erhalten, fehlgeschlagen waren, nahm er einen anderen Nährboden zu Hilfe, das erstarrte Blutserum, das für die Züchtung der Diphtheriebacillen von so großer Bedeutung geworden ist. So gelangte er zu seinen Reinkulturen von Stäbchen, die den im mikroskopischen Bild gefundenen entsprachen. Diese Bacillen beschrieb Löffler in seiner grundlegenden Arbeit, deren Kenntnis jedem auf das angelegentlichste zu empfehlen ist, folgendermaßen:

„Die Stäbchen sind unbeweglich, färben sich, wie schon Klebs betont hat, äußerst schnell und intensiv mit Methylenblau. Sie sind teils gerade, teils leicht gebogen. In der Länge variieren sie nicht unerheblich; sie haben im Durchschnitt etwa die gleiche Länge, wie die Tuberkelbacillen, sind jedoch etwa doppelt so dick. Die größeren sind aus einzelnen Gliedern zusammengesetzt. Da wo die Glieder zusammenstoßen, bemerkt man häufig knotige Verdickungen. Bei einer nicht geringen Zahl von Individuen erscheint ein Endglied, bisweilen sogar beide leicht angeschwollen .... Häufig sieht man die Pole der Stäbchen intensiv gefärbt, wie die Substanz des Stäbchens selbst. Bei der Behandlung der blau gefärbten Präparate mit verdünnten Jodlösungen tritt diese Erscheinung besonders deutlich hervor, da die Bacillen sich schnell entfärben, während die Pole intensiver blau gefärbt bleiben; einzelne Stäbchen haben dann eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Hantel .... Höchst wahrscheinlich hat Klebs diese dunklen Punkte für Sporen gehalten. Sporen von gleicher Beschaffenheit, wie die bei anderen Bacillen beobachteten, welche sich durch ihr Unvermögen, Farbstoffe anzunehmen, sowie durch starken Glanz bei zentraler Beleuchtung auszeichnen, habe ich bei diesen Stäbchen niemals, auch nach wochenlangem Aufenthalt der Kulturen im Brutapparat nicht, bemerkt.“

Die mit den Reinkulturen dieser Stäbchen angestellten Tierversuche ergaben als konstante Eigenschaft die Pathogenität für Meerschweinchen und für kleine Vögel. Löffler fiel schon das eigentümliche Verhalten seiner Bacillen im Tierkörper auf, die Tatsache, daß sie aus den inneren Organen der an ihnen gestorbenen Tiere nicht zu isolieren waren. Er äußert sich darüber wie folgt: „Diese Versuche an Meerschweinchen habe ich so detailliert wiedergegeben, einmal weil sie beweisen, daß die von mir aus den verschiedenen Fällen gezüchteten Bacillen vollkommen gleiche pathogene Wirkungen äußerten, dann aber, weil sie in überzeugender Weise das Faktum illustrieren, daß der Tod der Tiere eintrat nicht infolge

einer Verbreitung der Bacillen durch den gesamten Organismus, sondern durch eine von der Impfstelle ausgehende anderweitige Einwirkung dieser Bacillen. Die hämorrhagischen Oedeme, die Ergüsse in die Pleurahöhlen, die lobulären braunroten Verdichtungen in den Lungen, welche ohne Bacillenentwickelung in diesen Organen zustande kommen, weisen mit aller Bestimmtheit darauf hin, daß ein an der Impfstelle produziertes Gift in dem Blutstrom zirkuliert haben muß, welches eine die Gefäßwände schwer alterierende Wirkung ausgeübt hat.“

Löfflers Versuche, vor allem das Auffinden der Stäbchen in 13 Fällen echter Diphtherie und die Erzeugung von Pseudomembranen auf der verletzten Trachea von Kaninchen, Hühnern und Tauben, ergaben ihm die große Wahrscheinlichkeit, daß er den Erreger der echten Diphtherie gefunden habe. Aber, weit entfernt davon, kritiklos weitgehende Schlüsse aus seinen Untersuchungen zu ziehen, formulierte er selber folgende vorläufige Bedenken gegen die ätiologische Bedeutung seines Bacillus:

1) Die Stäbchen werden vermißt in einer Anzahl typischer Fälle von Diphtherie.

2) Sie fanden sich nicht in der beim Menschen beobachteten typischen Anordnung in den nach ihrer Einimpfung entstandenen Pseudomembranen der Kaninchen und Hühner.

3) Nach Uebertragung auf die unverletzten Schleimhäute des Rachens, der Luftwege, der Augen und der Scheide entfalteten sie keine Wirkung bei Tieren, welche sonst für die Impfung empfänglich waren.

4) Die Tiere, welche die Impfung überleben, zeigten keine Lähmungserscheinungen.

5) Endlich aber wurden im Mundschleim eines gesunden Kindes Bacillen gefunden, welche nach ihrer Form und ihrem physiologischen Verhalten sich mit den Diphtheriestäbchen identisch erwiesen.

Alle diese Bedenken sind heute hinfällig geworden, wie sich aus der speziellen Darstellung ergibt. Es ist kein Zweifel mehr, daß die Löfflerschen Stäbchen die Erreger der menschlichen Diphtherie sind.

Hatte Löffler die Bakteriologie der Diphtherie auf festen Boden gestellt, so schuf er damit zugleich die Grundlage, auf der sich dann weiterhin die spezifische Therapie dieser Krankheit aufbaute. Er hatte auf Grund seiner Tierversuche angenommen, daß sein Bacillus ein ihm eigentümliches Gift bilde, den französischen Forschern Roux & Yersin gelang es 1888, dieses Gift einwandfrei nachzuweisen. Indem sie Bouillonkulturen des Diphtheriebacillus mehrere Wochen wachsen ließen und sie dann durch Porzellankerzen filtrierten, erhielten sie eine Flüssigkeit, die, obgleich bakterienfrei, bei Meerschweinchen dieselbe Wirkung ausübte, wie es die Reinkulturen des Löfflerschen Bacillus taten. Von hier ist „der Beginn der neuen Aera in der Lehre von den Infektionskrankheiten herzudatieren, welche durch die Auffassung der infektiösen Krankheitsprozesse als Reaktionen auf die Giftwirkung belebter Organismen charakterisiert wird“ (v. Behring).

Die Entdeckung des Diphtheriegiftes und die Erforschung der Erscheinungen und Veränderungen, die es an dem Versuchstier macht werden zum Ausgangspunkt für v. Behrings unsterbliche Entdeckung des Diphtherieantitoxins. Die Grundlagen für die hierbei auftretenden, völlig neuen Gesichtspunkte sind niedergelegt in folgenden Worten v. Behrings: „Die spezifischen Differenzen, welche im Ver-

halten der Körperflüssigkeiten eines Individuums im gesunden, kranken und geheilten Zustande zu konstatieren sind, bestehen in folgendem:

1) Die Körperflüssigkeiten des gesunden Individuums, wenn sie auf Individuen gleicher oder ähnlicher Art übertragen werden, sind an sich nicht imstande, krankmachende Wirkungen hervorzurufen.

2) Die Körperflüssigkeiten des kranken Individuums sind befähigt, die gleiche Krankheit auch auf andere Individuen zu übertragen, auch wenn die Anwesenheit lebender Krankheitserreger mit aller Sicherheit ausgeschlossen wird.

3) Die Körperflüssigkeiten, insbesondere das Blut, des geheilten Individuums besitzen die Fähigkeit, andere gesunde Individuen so zu beeinflussen, daß sie auf die Infektion nicht mehr mit Kranksein reagieren, daß sie dadurch also, wie wir sagen, „immun" werden. Ebendasselbe Blut, nachdem es von allen körperlichen Elementen befreit ist, besitzt auch die Fähigkeit, Individuen nach der Infektion mit den in Frage kommenden Infektionsstoffen zu heilen."

Die Uebertragung des sub 3 Genannten auf die Praxis führte zu den Immunisierungsversuchen an großen Tieren und damit zur Erreichung hochwertiger antitoxischer Diphtheriesera. Als dann noch durch Ehrlichs Mitarbeit an der neuen Entdeckung Einblick in das Wesen von Toxin und Antitoxin gewonnen und die Auswertung derartiger Sera nach ihrem spezifischen Wert ermöglicht worden war, erhielt die Menschheit in dem Diphtherieheilserum das erste Heilmittel, welches, streng spezifisch gegen die Krankheitsursache gerichtet, in der Behandlung und Bekämpfung der Diphtherie sich die erste Stelle erobern konnte.

Klinik, Therapie, Pathologie.

Es soll hier die klinische Beschreibung nur soweit herangezogen werden, als sie in ätiologischer Hinsicht bemerkenswert erscheint. Bei der Darstellung schließen wir uns im allgemeinen an Trumpp an.

Die Diphtherie ist eine Infektionskrankheit, die sich vorwiegend durch die Uebertragung von Mensch zu Mensch ausbreitet. Sie befällt mit Vorliebe das frühe Kindesalter. Ihr Auftreten ist gewissen periodischen Schwankungen unterworfen, um deren Feststellung und Erklärung sich A. Gottstein bemüht hat. Die Inkubationszeit beträgt 2—7 Tage, meistens 2—4 Tage.

Das Charakteristische an der Diphtherie ist ihre Neigung, lokale Krankheitsherde zu bilden, die häufig in keinem Verhältnis stehen zur Schwere der Allgemeinsymptome.

Bei der lokalisierten Rachendiphtherie hält sich das Fieber auf mäßigen Werten, zwischen 38 und 39°. Die Tonsille wird bedeckt durch ein ursprünglich zartes Häutchen, welches ohne Begrenzung in die benachbarte Schleimhaut übergeht. Beim weiteren Verlauf, wenn die Serumtherapie nicht eingeleitet wird, entwickelt sich aus diesem Häutchen ein derberer weißer Belag, der außer der Tonsille auch die Uvula bedeckt und auf die Tonsille der anderen Seite übergreift. Der Belag hebt sich von der intensiv geröteten und entzündlich geschwellten Schleimhaut deutlich ab. Die Lymphdrüsen des Halses sind dabei in der Regel mäßig geschwollen, als leicht verschiebliche, harte Gebilde wahrnehmbar. Dieses ausgesprochene Bild der unkomplizierten Rachendiphtherie macht dem Arzt in bezug auf sein therapeutisches Handeln keinerlei Schwierigkeit. Anders jedoch, wenn dieses Bild nicht so eindeutig ist. Es ist nämlich an der Tatsache nicht zu zweifeln, daß die diphtherische Erkrankung manchmal unter

dem Bild der follikulären oder der lakunären Angina beginnt. Zumal die letztere kann dann zu Zweifeln Veranlassung geben. Derartige Fälle können oft genug nur durch die bakteriologische Untersuchung aufgeklärt werden, wie sich aus den Erfahrungen ergibt, die M. Neisser & Heymann, Scheller u. a. gemacht haben. In derartigen Fällen empfehlen wir von dem Serum Gebrauch zu machen, ehe die bakteriologische Untersuchung abgeschlossen ist, sobald der klinische Befund es irgend nötig bzw. wünschenswert erscheinen läßt. Das beginnende Konfluieren der Beläge, die fortschreitende Tendenz der örtlichen Erscheinungen, wohl auch der Allgemeinzustand des Patienten können darauf hinweisen.

Bleibt die Erkrankung nicht auf die Tonsillen beschränkt, so entsteht das weitaus schwerere Krankheitsbild der progredienten Rachendiphtherie. Der Beginn kann so geringgradig sein, daß kein Verdacht auf eine fortschreitende Diphtherie auftaucht. Innerhalb weniger Tage jedoch breitet sich der festhaftende Belag über beide Tonsillen, die Uvula, die hintere Rachenwand aus, so daß unter Umständen der ganze hintere Rachenraum, in selteneren Fällen die Mundhöhle, mit membranösen Massen ausgekleidet ist. Hohes Fieber, Pulsbeschleunigung, starke Drüsenschwellung an Hals und Kieferwinkel, schweres Krankheitsgefühl der Patienten, dazu die Schluckbeschwerden und der häufig süßlich-faule Geruch aus der Mundhöhle lassen dieses Krankheitsbild wohl nie verkennen.

Das Uebergreifen einer fortschreitenden Diphtherie auf die Nasenhöhle ist ein häufiges Vorkommnis und kann für die Verbreitung der Krankheit von Bedeutung werden, wenn sich an die primäre Erkrankung eine chronische Rhinitis anschließt. Daß durch derartige chronische Prozesse neue Infektionen zustande kommen können, ist an anderer Stelle erwähnt.

Besonders gefürchtet ist die Ausbreitung der Diphtherie auf die Respirationsorgane. Sie wird in etwa $^1/_3$—$^1/_4$ aller Fälle beobachtet, ist jedoch bei einzelnen Epidemien häufiger. Zum Zustandekommen der Kehlkopfdiphtherie ist es nicht notwendig, daß der Belag sich kontinuierlich bis zum Kehlkopf weiter ausbreitet, in der Regel wird dieser sprungweise befallen. In einzelnen Fällen sind die Erscheinungen an den Tonsillen ganz unbedeutend oder schon abgelaufen, wenn die Kehlkopfdiphtherie, der Croup, zum Ausbruch kommt. Im Anfang ist der Husten eigentümlich bellend, wird aber dann tonlos, die Atmung wird erschwert, ziehend. Haben die diphtherischen Erscheinungen einen gewissen Grad erreicht, so stellt sich Atemnot ein.

Die Kinder haben einen ängstlichen Gesichtsausdruck, zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffzufuhr werden sämtliche Atmungsmuskeln angestrengt, der ganze Thorax ist in die Höhe gezogen, fast beständig in Inspirationsstellung. Wird in diesem Stadium nicht bald Hilfe gebracht, so treten Erstickungsanfälle auf. Die Kinder werden dann hochgradig cyanotisch, geraten in größte Aufregung, schlagen um sich. Dieser qualvolle Zustand dauert in der Regel nur kurz an. Dann tritt der Tod ein, oder es wird durch Aushusten eines Membranstückes vorübergehend Erleichterung gebracht. In anderen Fällen hält das stenotische Stadium länger an und bringt die Kinder in Gefahr, in der Erschöpfung zugrunde zu gehen. Derartige Fälle von Kehlkopfdiphtherie stellen an den Arzt die Aufforderung

schnellsten Eingreifens. Hier tritt die chirurgische unblutige oder blutige Behandlung in ihr Recht: Intubation oder Tracheotomie. Es ist hier nicht der Ort, die Vorteile oder Nachteile der beiden Methoden gegeneinander abzuwägen. Dem Eindruck kann man sich jedoch nicht entziehen, daß durch die O'Dwyersche Intubation, welche allerdings große Geschicklichkeit und stete Uebung erfordert, die Zahl der Tracheotomien erheblich eingeschränkt werden kann. Daß dies bei den nicht seltenen unangenehmen Folgeerscheinungen des Luftröhrenschnittes zu wünschen wäre, ist klar. Wir verdanken Herrn Prof. Dr. M. Pfaundler folgende persönliche Mitteilungen aus dem Berichtsjahre 1905 der Grazer Kinderklinik, aus welchen die segensreiche Wirkung der Intubation hervorgeht. Es mußten in diesem Jahre von insgesamt 237 Patienten 48 wegen Stenose operiert werden. Von diesen 48 wurden 38 nur intubiert, es starben davon 2, 5 wurden intubiert und sekundär tracheotomiert, davon starb keiner, 5 (davon 2 moribund) wurden primär tracheotomiert, davon starben 3.

Kann bei beginnender Kehlkopfdiphtherie möglichst bald Antitoxin gegeben werden, so lassen sich in vielen Fällen die stenotischen Erscheinungen vermeiden oder im Dampfraum mildern.

Häufig bleibt die Diphtherie nicht auf den Kehlkopf beschränkt, sondern steigt herab bis zur Bifurkation, ja kann sich selbst auf die kleineren Bronchien ausdehnen. In solchen Fällen werden manchmal Membranstücke ausgehustet, welche einen Ausguß der Luftröhre, des Kehlkopfes oder noch tieferer Abschnitte des Luftweges darstellen.

Die Prädilektionsstellen für die primäre Ansiedelung des Diphtheriebacillus sind die erwähnten: Mund-Rachenhöhle und die von hier aus leicht erreichbaren Luftwege, Nasenhöhle und in selteneren Fällen Tuba eustachii. In ätiologischer Hinsicht von besonderem Interesse sind jene Fälle, in denen die Ansiedelung des Diphtheriebacillus an anderen Körperstellen erfolgt. Es ist keine Frage, daß derartige Fälle als klinische Diphtherien anzusehen sind, sobald der Nachweis und die Identifizierung des Löfflerschen Bacillus gelungen ist. Die Diphtherie der Haut z. B. ist anscheinend nicht so selten, als früher angenommen wurde. Seit dem ersten von E. Neisser bakteriologisch und histologisch sichergestellten Fall von Hautdiphtherie sind derartige Fälle ziemlich häufig beobachtet worden, wie sich aus den Arbeiten von Schucht und v. Marschalkó ergibt. Die Fälle Schuchts zeigen, daß das klinische Krankheitsbild recht variabel sein kann und vor allem, daß zum Auftreten einer Hautdiphtherie nicht notwendig, vorher eine Schleimhautdiphtherie dagewesen sein muß. Bezüglich der Literatur, sowie der pathologischen Veränderungen an der diphtherisch erkrankten Haut verweisen wir auf die Arbeit v. Marschalkós. Weitere neuere Beobachtungen über Hautdiphtherie haben Eddowest & Hare, Alan Slater & Holm gemacht. Wir selber konnten in den letzten Monaten eine derartige Erkrankung nachweisen. Es ist selbstverständlich, daß die aus Hautaffektionen gezüchteten Diphtheriebacillen denselben kulturellen und biologischen Anforderungen genügen müssen, wie sie eben von dem echten Löfflerschen Bacillus verlangt werden.

Die Ansiedelung des Diphtheriebacillus auf den Augenbindehäuten führt zu einer Erkrankung, die klinisch nicht leicht von an-

deren Affektionen zu trennen ist. Der klinische Befund Diphtherie der Conjunctiva darf nach unserer Ansicht nur da angenommen werden, wo der Diphtheriebacillus nachgewiesen worden ist, denn in der spezifischen diphtherischen Conjunctivitis wird er nie vermißt. Ein Ueberblick über die gesamte dahingehende Literatur kann hier nicht gegeben werden, sie findet sich in der Arbeit von Noll und bei Axenfeld (Bakteriologie in der Augenheilkunde). Die Conjunctivaldiphtherie, ebenso die seltene Diphtherie der Vulva, kommt in der Regel als Sekundärinfektion von einer Rachen- oder Nasendiphtherie aus zustande. Primäre Erkrankungen scheinen sehr selten zu sein. Immerhin fand Kuffler unter 727 Fällen von Conjunctivitis 5 mit Diphtheriebacillen, Steffens isolierte virulente Diphtheriebacillen aus einem gangränösen Lidprozeß bei einem sechswöchigen Kind. Ebenso scheint ein sehr seltenes Vorkommnis die primäre Diphtherie des Mittelohrs zu sein, wie sie von Kobrak beschrieben worden ist.

Bei unseren jetzigen Anschauungen über die Diphtherieverbreitung, bei der die gesunden Bacillenträger eine so große Rolle spielen, darf die Therapie keine Maßregel außer acht lassen, die es erlauben würde, die Diphtheriebacillen in der Mundhöhle sicher zu vernichten. Mit am besten scheint sich noch die vielfach erprobte Löfflersche Mischung bewährt zu haben. Bezüglich der Pyocyanase ist zu sagen, daß nach den vorliegenden Mitteilungen von Büllmann, Weil, Koslowsky, Zucker, Grósz & B. Bán, Rombach, Preisser bei Pyocyanasebehandlung in manchen Fällen ein rascheres Schwinden der Membranen und eine günstige Beeinflussung des Fötor beobbachtet wurde, daß aber von anderer Seite auch das bestritten worden ist. Daß die Pyocyanase ein Heilmittel für die Diphtherie sei, kommt nicht mehr in Frage. Einen neuen Weg zur Entfernung der Bacillen aus dem Rachen stellt die aktive Immunisierung dar, welche Petruschky in Deutschland wohl als Erster versucht hat. Er berichtet jetzt neuerdings über gute Erfolge. Wir haben 30 Diphtheriepatienten mit abgetöteten Bacillen vacciniert (1—100 Millionen bei 60^{0} abgetöteter Bacillen, 1—4mal injiziert) und konnten dabei kein auffallend schnelleres Verschwinden der Bacillen beobachten, als bei nicht vaccinierten. Auch mußten 2 Patienten trotz Immunisierung nach 19 bzw. 43 Tagen (vom ersten Diphtheriebacillennachweis an gerechnet) mit Diphtheriebacillen entlassen werden. Immerhin sollte das Verfahren weiter ausgeprobt werden. Martin, Wassermann und ebenso Lipstein empfahlen die Verwendung eines bakteriziden Serums, das Martin (1903) in Form von Pastillen verabreicht.

Die Tatsache, daß nicht selten Scharlachrekonvaleszenten an Diphtherie erkranken und daß die Scharlachangina manchmal das Aussehen einer diphtherischen Erkrankung gewinnt, hat zahlreiche Arbeiten über die Zusammenhänge dieser beiden Krankheiten veranlaßt, von denen hier nur diejenigen von Schabad, Uffenheimer und Higgins angeführt seien. Es ist aus ihnen zu entnehmen, daß die Diphtherie von einem früheren Stadium des Scharlach an sich mit diesem kombinieren kann. In diesem Fall ist das klinische Bild nicht immer typisch. Die diphtherischen Erscheinungen verschmelzen häufig so sehr mit den durch Scharlach bedingten Veränderungen des Rachens, daß eine Unterscheidung nicht leicht möglich ist. Ebenso unzweifelhaft ist aber, daß die reine Scharlachangina bzw.

Scharlach-„Diphtherie“ mit der Diphtherie ätiologisch nichts gemein hat. Die Tatsache, daß Scharlachrekonvaleszenten für das Haften des Diphtheriebacillus besonders empfänglich sind, ist noch aufzuklären. In größeren Krankenhäusern, in denen man bei Scharlachrekonvaleszenten relativ häufig Diphtheriebacillen findet — was wir bestätigen können — kann es allein mit räumlichen Verhältnissen zusammenhängen. Tritt die Diphtherie in der Rekonvaleszenz zum Scharlach hinzu, so zeigt sie in der Regel ein typisches klinisches Bild und Bacillen, die keine charakteristische Eigenschaft vermissen lassen. Bezüglich des therapeutischen Handelns schließen wir uns der Ansicht Schabads an, welcher eine gewisse Uebereinstimmung zwischen dem klinischen Bild und dem bakteriologischen Befund für maßgebend hält. Man wird also mit dem Diphtherieserum nicht zögern, wenn der Verdacht einer diphtherischen Erkrankung auftaucht, auch wenn die bakteriologische Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist.

Als besondere Form der Diphtherie kann die Diphtheria gravissima erwähnt werden. Sie kommt zustande entweder durch besondere Virulenz der Erreger oder durch Mischinfektion mit Strepto- oder Staphylokokken. Die lokalen Krankheitserscheinungen sind äußerst schwer, der Zustand der Patienten ein bedrohlicher. Bei einzelnen Epidemien treten derartige Formen der Diphtherie gehäuft auf. Das Leben der Patienten erlischt nicht selten in Gestalt des gefürchteten Herztodes. Die maligne Diphtherie verläuft in einem Teil der Fälle unter dem Bild der hämorrhagischen Diathese. Es treten kaum stillbare Blutungen aus Nase, Mund und Rachen auf. Die inneren Organe zeigen bei der Obduktion reichliche Blutungen. Diese Form der Diphtherie ist derjenigen ähnlich, welche experimentell beim Meerschweinchen erzeugt wird.

Bezüglich der pathologischen Anatomie der diphtherischen Membran sei auf die ausführlichen Arbeiten von Löffler, Oertel, Heubner, Kolisko & Paltauf, Baumgarten, Henke, Baginsky, Councilman, Mallory & Pearce u. a. verwiesen. Die Erklärung des diphtherischen Herztodes wurde in neuerer Zeit durch Eppinger versucht. Er fand nämlich in 18 Fällen von postdiphtherischer Herzlähmung Zerstörung der Muskelfasern, deren Zellsubstanz sich auflöste, dabei gleichzeitige Verlegung der zugehörigen Muskelkapillaren durch Zerfall von Blutkörperchen. Diese toxische Myolyse Eppingers könnte wohl eine Erklärung des Herztodes sein, welcher ja in fast jedem Stadium der diphtherischen Erkrankung gelegentlich zur Beobachtung kommt, jedoch konnte sie seither nicht bestätigt werden. Sonst findet man an derartigen Herzen gelegentlich eine eigenartige Dilatation des linken Ventrikels, die zumal durch eine Ausbuchtung der Herzspitze zum Ausdruck kommt.

Die so häufigen (bis zu 10 Proz.) postdiphtherischen Lähmungen, von denen die Augenmuskellähmungen und die Gaumensegellähmungen am meisten beobachtet wurden, seien hier nur erwähnt.

Morphologie.

Der Löfflersche Diphtheriebacillus, von Lehmann & Neumann mit Corynebacterium diphtheriae bezeichnet, stellt sich dar in Ausstrichpräparaten von diphtherisch erkrankten Partien oder von Kul-

turen auf künstlichen Nährböden als ziemlich schlankes Stäbchen, von recht wechselnder Länge und Breite. Nach der Gramschen Färbungsmethode wird er nicht entfärbt, dagegen wird er leicht entfärbt durch sauren Alkohol nach Gram-Günther. Sporenbildung wird nicht beobachtet. Die durchschnittliche Länge der Stäbchen schwankt zwischen 3 und 5 μ, kann jedoch auch diese Länge noch übersteigen. Das Verhältnis von Breite zu Länge schwankt ebenfalls innerhalb beträchtlicher Grenzen, übersteigt jedoch wohl nie 1:4, wie es bei den kürzesten Formen des Diphtheriebacillus gefunden wird.

Je nach der Herkunft des Materiales ist die Länge und Breite der Bacillen verschieden, bei dem Wachstum auf künstlichen Nährböden schon nach wenigen Passagen veränderlich. Die hierbei auftretende Größenzunahme ist als Degenerationserscheinung aufzufassen (Scheller).

Scheller unterscheidet zwei große Gruppen virulenter Diphtheriebacillen, lange, zarte Stäbchen und kurze, dicke Stäbchen, die er bei einigen Nasendiphtherien als besonders virulent erkannte, deren Identität von ihm und Reichenbach festgestellt wurde.

Das charakteristische Merkmal der äußeren Form des Diphtheriebacillus ist die Keulenform, die bereits Löffler erwähnt. Beck sieht in ihr den Grundtypus, während Scheller die Bacillen als an den Enden andeutungsweise angeschwollen bezeichnet. Ausgeprägte keulenförmige Auftreibung sieht man nach ihm bei gesunden Trägern, bei Rekonvaleszenten und in älteren Kulturen. Wir konnten uns in zahlreichen Fällen durch Anwendung des Tuschepräparates bzw. des Ausstrichpräparates mit kolloidalem Silber überzeugen, daß auch in ganz jungen Kulturen (6-stündige) direkt aus frischen Rachendiphtherien, die Keulenform nicht selten ist. Und zwar sieht man in jedem Präparat Stäbchen mit einseitiger oder doppelseitiger Anschwellung der Enden, vereinzelt auch solche, die eine deutliche Anschwellung in der Mitte haben. Gerade diese Form der Diphtheriebacillen mit einer mittelständigen Anschwellung erscheint besonders charakteristisch. Der eine von uns (G.) hat eine große Zahl von Reinkulturen und Untersuchungsfällen gleichzeitig im Tuschepräparat und nach der Doppelfärbung untersucht und hat diese Form nie vermißt, wenn die Doppelfärbung, sowie die anderen Eigenschaften die Diagnose Diphtherie rechtfertigten. Dagegen wurden bei diphtherieähnlichen Arten wohl hin und wieder Formen gefunden, die spindelförmig, in der Mitte dicker als an den Enden waren, niemals aber derartige knopfförmige Anschwellungen, wie sie dem echten Diphtheriebacillus eigentümlich zu sein scheinen. Im Verlauf des weiteren Wachstums auf künstlichen Nährböden verändert sich das mikroskopische Bild wesentlich. In der 24-stündigen Kultur wiegen die Formen mit Anschwellungen der Enden bereits vor, daneben sieht man schon reichliche Degenerationsformen, exzessive Keulenbildung, kugelige Gebilde, auffallend langgestreckte Formen mit Auftreibungen in der Mitte. Ueberhaupt scheint die außerordentliche Vielgestaltigkeit der Formen im mikroskopischen Bild für den echten Diphtheriebacillus geradezu typisch zu sein. Denn die am häufigsten vorkommenden diphtherieähnlichen Bacillen, Hoffmanns Bacillus und die unter dem Namen Xerosebacillen bekannten Formen zeigen im Tuschepräparat ein Bild, das durch Einförmigkeit des Aussehens

der einzelnen Individuen von der echten Diphtherie wesentlich abzuweichen pflegt.

Sämtlichen echten Diphtheriestämmen gemeinsam ist die Krümmung der einzelnen Stäbchen, manchmal kaum erkennbar, manchmal so stark, wie man es bei Vibrionen zu sehen gewöhnt ist. Dagegen sind vollständig gerade Stäbchen selten.

Bei dem Reichtum an Formenunterschieden, den die einzelnen Diphtheriestämme darbieten, ist es erklärlich, daß zahlreiche Untersucher geneigt waren, hier Uebereinstimmung mit biologischen Verschiedenheiten zu erkennen. So bringt Martin die Keulenform in Beziehung zur Virulenz der Diphtheriebacillen. Concetti dagegen hält die Keulenform für ein Degenerationsprodukt, das mit dem Verlust der Virulenz sich entwickle. Dasselbe glaubt auch Scheller und stützt seine Ansicht durch die Beobachtung, daß man bei Rekonvaleszenten die Keulenform findet, dagegen niemals in Membranen. Nach unserer Ansicht läßt sich die äußere Form des Diphtheriebacillus nicht in Verbindung bringen mit seinen biologischen Leistungen; denn die Keulenform fanden wir ebenso bei ganz frischen Diphtherien, selbst in jungen Kulturen, wie auch bei Rekonvaleszenten und bei Stämmen der verschiedensten Herkunft.

Die Frage der Verzweigung bei Diphtheriebacillen (C. Fränkel) dürfte heute in bejahendem Sinne gelöst sein, nachdem Kanthack, Hill, Abbott und Gildersleeve ihr Vorkommen einwandfrei festgestellt haben. Diese Beobachter sind sich darüber einig, daß die Verzweigung beim Diphtheriebacillus als Degenerationszeichen aufzufassen ist, so daß es nicht angängig erscheint, den Diphtheriebacillus den Hyphomyceten zuzuordnen.

Die Neigung, Involutionsformen zu bilden, worauf die oben erwähnten Formen in Kulturen zurückzuführen sind, verdient besonders betont zu werden, zumal, da sie zu ganz auffallenden Veränderungen der äußeren Erscheinung führen kann, wie dies Trautmann & Dale in besonders sinnfälliger Weise demonstrieren konnten.

Sie beobachteten bei einer Reihe von Diphtheriestämmen, die alle wahrscheinlich der gleichen Quelle entstammten, eine ungewöhnlich starke Ausbildung der metachromatischen Körperchen, von denen noch zu sprechen sein wird. Diese Stämme begannen nach 12-stündigem Wachstum auf Löffler-Serum ein in Form und Färbung abweichendes Verhalten anzunehmen. Nach 24-stündigem Wachstum waren die Körnchen auffallend groß, der Bacillenleib verschwand, nach 48 Stunden sahen sie die bizarrsten Formen, Birnen- und Kürbisformen bis zu Blutkörperchengröße. Das übrige biologische Verhalten lieferte alle Charakteristika des echten Diphtheriebacillus. Trautmann hält diese Erscheinung „für eine arterhaltend-ökonomische Einrichtung der noch ziemlich obligatparasitischen Formen.“

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß Spirig angibt, die Diphtheriebacillen zur Bildung eines Luftmycels gebracht zu haben, eine Erscheinung, die Trautmann nicht für unmöglich hält.

Im hängenden Tropfen betrachtet, erscheinen die Diphtheriebacillen als schlanke, unbewegliche, leicht gekrümmte Stäbchen, in deren Innern häufig endständige stärker lichtbrechende Körnchen zu sehen sind. Die morphologischen Einzelheiten, Keulenform, Involutionsform kommen bei dieser Besichtigungsart deutlich, wenn auch nicht so prägnant wie im Tuschepräparat zur Geltung. Be-

sondere Erwähnung verdient ihre Lagerung zueinander. Man sieht sowohl im hängenden Tropfen als auch in gefärbten Präparaten von Kulturen die Diphtheriebacillen häufig nebeneinander angeordnet, in der Regel nicht genau parallel, weil nur selten zwei Stäbchen eine solche Kongruenz ihrer Form aufweisen, daß genau parallele Lagerung möglich wäre. In anderen Fällen erscheinen sie in fächerförmiger Lagerung, Bilder darbietend, wie man sie ähnlich erzielen kann, wenn man die gespreizten Finger beider Hände in den verschiedensten Stellungen zueinander betrachtet. Daneben finden sich zahlreiche Stäbchen in T- oder L- oder V-Form.

Hill (1901), der die Entstehung dieser Formen an lebenden Kulturen genau beobachtet hat, versucht dafür eine Erklärung zu geben. Er nimmt an, daß der Diphtheriebacillus von einer unsichtbaren Membran umgeben sei, innerhalb deren die Teilung vor sich geht (das Vorhandensein einer solchen Membran wird wahrscheinlich gemacht durch die Tatsache, daß man in gefärbten Präparaten zwei nebeneinanderliegende Diphtheriebacillen niemals sich berühren sieht, daß immer ein kleiner Zwischenraum sichtbar bleibt). Da diese Membran, der eine gewisse Elastizität eigentümlich ist, bei der Teilung des Bacillus sich nur unvollkommen hält, nur an einer Seite etwa, soll sie infolge ihrer Elastizität dazu neigen, sich umzuschlagen, wobei sie noch unterstützt wird durch das Wachstum der beiden jungen Bacillen, die in verschiedener Richtung auseinanderstreben.

Die Diphtheriebacillen sind mit allen Anilinfarben darstellbar. Eine besondere Affinität haben sie zu dem Löfflerschen alkalischen Methylenblau (Kalilösung 1:10000, davon 60 ccm — 30 ccm konzentrierter alkoholischer Methylenblaulösung). Mit dieser Farblösung sind sie nach einer Färbungsdauer von einigen Sekunden intensiv blau gefärbt und unterscheiden sich häufig hierdurch allein schon von anderen Bakterien.

Das genauere Studium der so gefärbten Bacillen erlaubt es, gewisse Unterschiede in dem färberischen Verhalten der einzelnen Partien des Stäbchens zu erkennen. Bei einzelnen Kulturen färbt sich der Bacillus nicht gleichmäßig durch, sondern zeigt mehr minder ausgeprägte Segmentierung durch Querbänder. Diese kann soweit gehen, daß jedes einzelne Stäbchen den Eindruck einer kleinen Streptokokkenkette macht. Dieses Verhalten ist von englischen und amerikanischen Autoren herangezogen worden, um dadurch eine Einteilung der zur Beobachtung kommenden Typen von Diphtheriebacillen zu erzielen. So erkennt Cobbett 5 verschiedene Typen nach ihrem färberischen Verhalten. Wesbrook, Wilson und Mc Daniel gelangen, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, zu einer Einteilung in drei Gruppen. Diese Gruppeneinteilung nimmt keine Rücksicht auf das übrige biologische Verhalten der Stämme.

Eine gewisse Differenzierung der Stäbchen ist schon früher beobachtet worden. So konnte A. Neisser mit Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung beim Xerosebacillus eine Doppelfärbung erzielen, bei der sich die Grundsubstanz blau, die chromatische Substanz rot färbte. Eine ähnliche Differenzierung sah beim Diphtheriebacillus Escherich.

Bei Färbung mit verdünnter Ziehlscher Karbolfuchsinlösung (1:10 verdünnt) erscheint der Diphtheriebacillus weniger schlank als

bei Methylenblaufärbung. Vielleicht handelt es sich hier um eine Ektoplasmafärbung, während durch Methylenblau nur das Endoplasma tingiert wird. Die Farbung mit verdünnter ZIEHLscher Lösung ist zumal empfehlenswert zur Darstellung der Bacillen in jungen Kulturen durch Klatschpräparat von Löfflerserum, wobei sowohl die graziöse, leicht gekrümmte, gewöhnlich einseitig zugespitzte Jugendform, als auch die Lagerung sehr deutlich zum Ausdruck kommt.

Abgesehen von der oben erwähnten Differenzierung im Plasma des gefärbten Diphtheriebacillus fallen kleinste Körnchen durch ihre intensive Färbung auf, die bei Methylenblaufärbung bei den meisten Diphtheriestämmen zu sehen sind. Sie wurden von LÖFFLER und von BABES bei Diphtherie-, dann von ERNST bei Xerose- und anderen Bakterien beschrieben. ERNST hielt sie zuerst für sporogene Körner, worin er eine Art Vorstufe der Sporenbildung sah, später hielt er sie für Teile eines hypothetischen Bakterienkernes. Auch A. NEISSER hielt sie für endogene Sporen, die sich im Zentrum eines chromatischen Kernes bilden sollten. Daß es sich bei den BABES-ERNSTschen, den metachromatischen Körnchen, nicht um Sporen handelt ist sicher, ihr Wesen ist dagegen bis jetzt nicht aufgeklärt. Diese Körnchen finden sich in den Diphtheriebacillen aus Membranen sehr häufig und deutlich, bei Bacillen, die auf LÖFFLERschem Serum gezüchtet sind in der Regel von der 12. Stunde ab. Dagegen finden sie sich seltener in Kulturen auf Agar, Gelatine oder Bouillon. Bei einzelnen Stäbchen, besonders bei sehr langen Formen, findet sich in der Mitte des Leibes ein drittes Körnchen, ebenso bei den L- und V-Formen an dem Scheitelpunkt. Hierdurch wird der Gedanke nahegelegt, daß diese Körnchen mit den Teilungsvorgängen in irgendwelchem Zusammenhang stehen. Sie sehen leicht oval aus und haben häufig einen größeren Durchmesser als der Leib des Bacillus.

Diese metachromatischen Körnchen sind nach BÜTSCHLIS Feststellung für den Diphtheriebacillus keineswegs spezifisch, sie ließen sich durch Färbung mit DELAFIELDschem Hämatoxylin bei einer Anzahl von höher entwickelten Bakterien darstellen, jedoch sind sie unter bestimmten, später näher zu erörternden Bedingungen ein wesentliches differentialdiagnostisches Hilfsmittel. Sie schnell und deutlich darzustellen, war naturgemäß das Bestreben vieler. Es sind so im Laufe der Jahre eine ganze Anzahl von Farbungsverfahren zur Darstellung der Polkörnchen angegeben worden, aber nur wenige davon konnten dauernd befriedigende Resultate liefern. Im Jahre 1897 hat der eine von uns (N.) zuerst nachgewiesen, daß die Färbung der Polkörner differentialdiagnostisch brauchbar ist und hat dafür ein Verfahren angegeben. Es basiert auf der Erscheinung, daß in Partien, die nicht sehr starke Affinität zu dem Farbstoff haben, der schwächere Farbstoff durch einen stärkeren verdrängt werden kann. Indem die Bakterien mit essigsaurem Methylenblau vorgefärbt wurden, wodurch eine besondere intensive Körnchenfärbung zu erzielen ist, und dann mit Bismarckbraun oder ähnlichen Farbstoffen nachgefärbt wurde, konnte der blaue Farbstoff aus dem ganzen Bakterienleib mit Ausnahme der metachromatischen Körnchen durch den später wirkenden verdrängt werden. Es kam so die deutliche Doppelfärbung zustande, die die Polkörner dunkelblau in dem schwach braun gefärbten Bacillenleib sichtbar werden läßt. Diese Methode findet jetzt in folgender Form Verwendung:

I. Lösung A.	Methylenblau (Grübler) 1,0 gelöst in Alkohol (96 Proz.)	20	ccm
	Eisessig	50	„
	Aqua dest.	950	„
Lösung B.	Kristallviolett (Höchst)	1	„
	Alkohol	10	„
	Aqua dest.	300	„

Zum ersten Teil der Färbung werden 2 Teile der Lösung A gemischt mit 1 Teil der Lösung B.

II. Chrysoidin 1,0 wird heiß gelöst in 300 Wasser, dann filtriert.

Die Färbung hat folgendermaßen vor sich zu gehen: Die in der Flamme fixierten Präparate werden übergossen mit dem Gemisch I, nach 1—2 Stunden übergossen mit II, nach 1—2 Sekunden abspülen, trocknen.

Neuerdings empfiehlt Scheller diese Methode derart zu modifizieren, daß jede der beiden Farbflüssigkeiten nicht nur 1—2 Sekunden, sondern 11 Sekunden einwirken soll, um dadurch ihre Leistungsfähigkeit noch zu steigern.

Eine Modifikation, die Sommerfeld in neuerer Zeit angegeben hat, die darin besteht, daß die mit essigsaurem Methylenblau gefärbten Präparate in einem Gemisch von Alkohol und Formalin entfärbt werden sollen, führt zwar zu einer manchmal recht deutlichen Darstellung der Polkörner, vereinfacht aber nach unseren Erfahrungen die Methode nicht, zumal da das Durchsuchen derart entfärbter Präparate sehr anstrengend ist.

Eine neue einzeitige Diphtheriedoppelfärbung hat Marie Raskin jetzt versucht. Ihre Farbstoffmischung besteht aus:

5 ccm Acidum aceticum glaciale,
95 ccm destilliertem Wasser,
100 ccm 95-proz. Alkohol,
4 ccm einer alten gesättigten wässerigen Methylenblaulösung,
4 ccm Ziehlscher Karbolfuchsinlösung.

Die Mischung wird in dünner Schicht auf das Präparat aufgegossen und dieses dann über die Flamme gezogen, was ein Aufflammen des in der Mischung enthaltenen Alkohols zur Folge hat. Nach Abbrennen des Alkohols, das schon nach 8—10 Minuten geschieht, wird das Präparat nach Verlauf von etwa 5—6 Sekunden in Wasser abgespült, getrocknet und untersucht.

Diese neue Färbung hat Schopohl an 25 Reinkulturen nachgeprüft und ist zu folgendem Ergebnis gekommen:

1) Bei keinem Präparat war die angegebene Färbung (Polkörner tiefblau, Leib hellrot) eingetreten, vielmehr waren die Stäbchen mattblau, die Körner tiefblau.

2) Mit der Raskinschen Methode sind die Polkörner nicht früher nachweisbar als mit der Neisserschen.

3) Bei zwei sicheren Diphtheriestämmen, die nach Neisser keine Doppelfärbung gaben, war nach Raskin auch keine nachzuweisen.

Die Methode bietet ihm weder in bezug auf Schnelligkeit, noch in bezug auf leichtes Entdecken einzelner Stäbchen einen Vorzug vor der bewährten Neisserschen Doppelfärbung.

Der eine von uns (G.), der eine Zeitlang sämtliche einlaufende Fälle mit dieser Methode diagnostiziert hat, konnte ebenfalls keinen Vorteil wahrnehmen.

Die M. Neissersche Doppelfärbung gelingt am besten mit Kulturen auf Löfflerserum, die älter als 12—14-stündig sind. Zu junge Kulturen zeigen die Doppelfärbung meistens nicht, ältere als 24-stündige Kulturen sind, mit einigen Einschränkungen, weniger geeignet, weil mit der Zunahme der Involutionsformen auch die Polkörner sich vergrößern, wodurch das Bild weniger charakteristisch wird. Ueber ihre differentialdiagnostische Bedeutung und die Grenzen ihrer Anwendung wird noch besonders zu berichten sein. Neuerdings hat sich dem einen von uns (G) folgende Modifikation der Neisserschen Doppelfärbung für die Untersuchung von Originalausstrichen aus diphtherischem Material gut bewährt: Die Präparate werden in der üblichen Weise mit Essigsäure-Methylenblau gefärbt. Abspülen. Uebergießen mit Lugolscher Lösung, die 1 Proz. Milchsäure enthält. Nach 2—3 Sekunden (aber nicht länger!) gut abspülen und mit Chrysoidin nachfärben. Die Doppelfärbung wird dadurch prägnanter, das ganze Stäbchen intensiver gefärbt, ohne daß die Spezifität leidet. Eine ausführliche Mitteilung wird demnächst folgen.

ROUX stellte die Polkörnchen dar durch Anwendung eines Gemisches

von	Dahliaviolett	1,0
	Alkohol (90 Proz.)	10,0
	Aqua dest.	ad 100,0
und	Methylgrün	1,0
	Alkohol (90 Proz.)	10,0
	Aqua dest.	ad 100,0.

In dieser Mischung wird 2 Minuten lang kalt gefärbt. Die Polkörner sind rötlich-violett, der Bacillenleib ist grünlich.

SCHAUFFTER färbt 1 Minute in einer Farblösung, welche enthält:

LÖFFLERS Methylenblau	10,0
Pyronin (GRÜBLER) 5,0 gelöst in 10 ccm Aqua dest.	1,5
Salzsäure (25 Proz.) 3,0 in absol. Alkohol 97,0	5,0.

Man sieht die roten Körnchen in dem blauen Bacillus.

Eine gute Körnchenfärbung ergibt auch die Methode von FALIÈRES:

Vorfärbung in Methylenblau	2,0
Borax	0,5
Aqua destillata	100,0
Alcohol absolutus	8 Tropfen.

Nach dem Abspülen Gegenfärbung mit Vesuvin 30 Sekunden. Die Bakterienleiber erschienen braun, in ihnen sehr dunkel die Polkörner.

Von neueren Färbemethoden sind bemerkenswert die Methode von LJUBINSKY:

Pyoktanin (MERCK)	25,0
Essigsäure (5 Proz.)	100,0

Färbung hierin 30 Sekunden bis 1 Minute. Abspülen. Nachfärben mit Vesuvin 1-proz. 30 Sekunden lang.

EPSTEIN:

1) Entweder 30 Sekunden Löffler-Methylenblau oder die gleiche Zeit Pyronin 1 Proz.
2) Ausspülen in Wasser,
3) LUGOLsche Lösung 10 Sekunden,
4) Spülen.

Gegenfärbung unnötig. Bei Methylenblau-Anwendung sind die Polkörner grünlich-schwarz, die Bacillen grünlich, wird Pyronin verwendet, so werden die Polkörner dunkel ziegelrot, die Bacillen hellrot.

Schließlich sei noch eine Färbemethode erwähnt, die LÖFFLER 1907 zur Färbung der Polkörner empfiehlt. Er verwendet dazu 3 Lösungen:

A.	wässerige Boraxlösung (2,5 Proz.) und Methylenblau (1 Proz.)	4 Teile
	UNNAS polychromes Methylenblau (GRÜBLER)	1 Teil
B.	Eosin A. G. extra (Höchst) 0,5-proz. wässerige Lösung	
C.	wässerige Tropäolinlösung 00	0,5 Teile
	Essigsäure	0,5 „
	Wasser	100,0 „

Färbung: in einer Mischung A und B zu gleichen Teilen 1 Minute lang, dann in C eingetaucht, abgespült. Die Bacillen sind blaß, die Polkörner dunkelblau.

Eine neue Sporenfärbung, die TRINCAS angegeben hat, soll sich auch zur Färbung der metachromatischen Körnchen bei den Diphtheriebacillen eignen. Zu dieser Färbung sind notwendig:

Lösung I:	Toluidinblau	0,25
	Eisessig	2,0
	Alcohol abs.	5,0
	Aqua dest.	100,0
Lösung II:	wässerige 1-proz. Vesuvinlösung.	

Die Präparate werden 1 Minute in der Toluidinblaulösung, dann 1 Minute in der Vesuvinlösung gefärbt.

Die Diphtheriebacillen erscheinen grünlich-gelb, die metachromatischen Körnchen dunkelviolett. Die Methode ist ebenfalls eine Modifikation der M. Neisserschen Doppelfärbung. Ueber ihre Brauchbarkeit haben wir keine Erfahrung.

Neben diesen Färbemethoden, die in erster Linie eine deutliche Polkörnerfärbung erstreben, hat die Gramsche Methode nichts von ihrer Bedeutung für die Darstellung der Diphtheriebacillen eingebüßt. Bei richtig angewandter Gramfärbung werden die Diphtheriebacillen nicht entfärbt und bieten dem geübten Untersucher durch ihre äußere Form sehr charakteristische Merkmale dar. Bei der Identifizierung eines fraglichen Stammes als Diphtherie darf die Gramfärbung ebenso wenig fehlen, wie die Besichtigung im hängenden Tropfen oder Tuscheausstrichpräparat und die Polkörnerfärbung.

Eine kritische Bewertung aller Färbungsmethoden für den Diphtheriebacillus, die in erster Linie eine deutliche Darstellung der Polkörner erstreben, ergibt folgendes Resultat, wobei wir uns auf die ausführlichen Nachprüfungen durch Blumenthal & Lipskerow, sowie Scheller & Kürbitz und unserer eigenen berufen: Die brauchbarsten Methoden zur Doppelfärbung sind diejenigen von Falières, Ljubinsky und M. Neisser. Die letztere kann noch den Vorteil für sich in Anspruch nehmen, daß Pseudodiphtheriebacillen in der Regel mit ihr keine Körnchenfärbung aufweisen. Zahlreiche andere Färbungen außer den oben erwähnten, wie die von Piorkowsky, de Rovaart, Ficker, Pett, Pittfield haben keine größere Verbreitung gefunden.

Züchtung des Diphtheriebacillus.

Der Diphtheriebacillus ist aus dem diphtherischen Material ohne Schwierigkeit auf künstlichen Nährböden züchtbar, ebenso gelingt die Weiterzüchtung auf solchen durch lange Generationsreihen hindurch. Als der beste Nährboden ist das Löfflersche koagulierte Serum anzusehen, dessen hervorragende Eigenschaften für die Züchtung des Diphtheriebacillus trotz der zahlreichen Angaben von „Elektivnährböden“ heute außer Zweifel stehen. Das Löfflersche Serum, wie es gemeinhin bezeichnet wird, besteht aus einer Mischung von 3 Teilen Hammel-, Pferde- oder Rinderserum (das letztere bewährt sich besonders gut und ist außerdem überall ohne Schwierigkeit zu bekommen) und 1 Teil neutraler Bouillon, welche 1 Proz. Traubenzucker und 1 Proz. Pepton enthält. Zur Herstellung wird das möglichst frisch bezogene Serum mit Chloroform (3 Proz.) längere Zeit (einige Stunden) gründlich geschüttelt. Nach dem Schütteln bleibt das Serum zweckmäßig noch einige Tage stehen und wird erst dann mit der Traubenzuckerbouillon vermischt und zur Erstarrung in die Petri- resp. Neisserschalen eingefüllt. Um einen guten Nährboden zu erzielen, ist es zweckmäßig, das Serum langsam erstarren zu lassen, wie dies in besonderen Dampftrockenöfen leicht gelingt. Man geht so vor, daß man das Serum am ersten Tag 5—6 Stunden bei 70—80° hält. Am zweiten Tag wird die Temperatur langsam erhöht, das Serum 1 Stunde bei 80°, 1 Stunde bei 90° gehalten, dann $^1/_2$ Stunde bei 100° sterilisiert.

Auf diesem Nährboden zeigen die Diphtheriebacillen bei 35° bereits nach 6 Stunden deutliches Wachstum, welches sich im Klatsch-

präparat, das mit Fuchsin gefärbt wird, leicht kontrollieren läßt. Nach 12—16 Stunden sind die Diphtheriekolonien als etwa stecknadelkopfgroße, deutlich gewölbte, weiß-gelbliche, kreisrunde Gebilde mit feuchtem Glanz wahrnehmbar. Besonders typische Merkmale haben die Kolonien auf dem Löfflerschen Nährboden nicht, es erfordert unter Umständen einige Uebung, sie bei makroskopischer Betrachtung von Kokkenkolonien zu unterscheiden. Dies zumal, wenn es sich um Kokken handelt, die keinen Farbstoff bilden und nur in kleinen Kolonien wachsen. Im allgemeinen jedoch sind die Diphtheriekolonien unschwer als solche zu erkennen. Bei längerem Wachstum werden die Kolonien größer, der Rand wird unregelmäßig, der Glanz nimmt ab. Sehr häufig sieht man dann konzentrische Ringe um das opake Zentrum der Kolonie auftreten, manchmal läßt sich eine feine radiäre Streifung wahrnehmen. Die Diphtheriekolonien fließen nicht zusammen, wenn sie sich berühren, es bleibt immer eine Trennungslinie sichtbar.

Die Kolonien des Diphtheriebacillus sind im allgemeinen von weiß-gelblicher Farbe, ohne eigentliche Farbstoffbildung. Das berechtigt jedoch nicht, die Farbstoffbildung beim Diphtheriebacillus zu leugnen.

Winslow, Hill & Hilbert haben z. B. sechs Kulturen von Diphtheriebacillen gesehen, welche auf Löfflerserum mit gelber Farbe wuchsen. In manchen Kulturen fanden sie eine schwach rötliche Färbung, ganz alte Kulturen bekamen in vereinzelten Fällen eine dunkelbraune oder schwarze Farbe. Ebenso hat in neuester Zeit v. Przewoski eine Reihe von Diphtheriestämmen gesehen, die gelben oder zitronengelben Farbstoff bildeten, auch wir haben farbstoffbildende Stämme gesehen.

Auf diesem Nährboden vermehren sich die Diphtheriebacillen, auch wenn sie in dem Einsaatmaterial nur spärlich vorhanden waren, sehr kräftig, sie sind auf ihm nach 24-stündiger Bebrütung in viel größerer Zahl nachweisen, als auf jedem der noch zu erwähnenden Nährböden.

Ueber die Bedeutung, die das Löfflersche Serum dadurch für die bakteriologische Diagnose diphtherischer Erkrankungen hat, wird noch zu sprechen sein.

Wie alle parasitischen Bakterien, deren Reinzüchtung bisher gelungen ist, ist der Diphtheriebacillus an gewisse Grenzen gebunden, innerhalb derer nur seine Entwickelung auf künstlichen Nährböden möglich ist. Was die Temperaturgrenzen seines Wachstums anbetrifft, so ist der Diphtheriebacillus nicht zu den empfindlichen Bakterien zu rechnen, denn er ist noch bei 20° und 41° entwickelungsfähig. Das Optimum seines Wachstums ist bei 35—37°. Geringe Unterschiede in den Angaben über die Temperaturgrenzen sind genügend erklärt durch Eigentümlichkeiten einzelner Stämme und die bei längerer Fortzüchtung eintretende Anpassung. Die Diphtheriebacillen haben ein ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis, welches sich leicht nachweisen läßt: In einer Bouillon, in die Sauerstoff eingeleitet wird, ist das Wachstum üppiger als in einer gewöhnlichen; in der gegossenen Platte findet sich die größere Zahl der Kolonien nahe der Oberfläche; manche Diphtheriestämme pflegen in der Bouillonkultur ein Oberflächenhäutchen zu bilden und die unten befindliche Bouillon klar zu lassen. Das Wachstum ist jedoch auch unter anaëroben Be-

dingungen möglich, wie es aus zahlreichen Angaben hervorgeht und wie wir durch eigene Beobachtungen bestätigen können. Concetti z. B. wollte seinerzeit sogar morphologische Veränderungen der Diphtheriebacillen bei anaërobem Wachstum beobachten, derart, daß Diphtheriebacillen, die reichliche Keulenformen aufweisen und avirulent geworden waren, durch anaërobe Züchtung wieder kurz und pathogen geworden seien. Hewlett & Knight (1897) glaubten das Wachstum in Wasserstoff zur Differentialdiagnose gegenüber dem Hofmannschen Bacillus verwerten zu können. Auch hierfür fehlt die Bestätigung.

Alle Nährböden, auf denen Diphtheriebacillen gezüchtet werden sollen, müssen schwach alkalisch sein. Das Optimum der Alkalität findet sich nach Bär bei einem Gehalt von 6—8 ccm Normalnatronlauge auf 1000 ccm Nährboden. Serumzusatz zu dem Nährmedium begünstigt das Wachstum der Diphtheriebacillen, eine Erscheinung, die man fast bei allen parasitischen Bakterien beobachten kann, zumal wenn das unveränderte Serum beigemischt wird.

Von verschiedener Seite wurden Zusätze von Glyzerin (Zarnikow, Koplik, Park, Concetti) zum Agar besonders gerühmt, ebenso soll Glyzerin-Traubenzuckeragar von besonderem Vorteil sein. Eine wesentliche Steigerung des Wachstums der Diphtheriebacillen wird jedoch dadurch nicht erzielt, niemals erhält man so reichliche Kulturen, als auf dem Löfflerschen Serum.

Auf gewöhnlichem Agar wächst der Diphtheriebacillus regelmäßig, jedoch ist sein Wachstum auf diesem Nährboden nur gering. Nach 24 Stunden sieht man bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung der Diphtheriekolonien als kleine Beläge von unregelmäßig gezackter, manchmal aufgefaserter Kontur. Das Zentrum ist in der Regel intensiver gelblich gefärbt als der fast weiße Rand. Die Oberfläche erscheint rauh, mit kleinsten Faserzügen bedeckt, im Vergleich zu den Kokkenkolonien etwas grobkörnig. Der Durchmesser der Kolonie erreicht 1 mm und mehr, aber erst bei mehrtägigem Wachstum. Bei Betrachtung mit bloßem Auge sieht man die Diphtheriekolonien als kleinste, klare Pünktchen. Ihr charakteristisches Aussehen enthüllt sich erst bei einiger Vergrößerung. Man sieht dann häufig zentral ein kristallinisch aussehendes Gebilde. An älteren Kulturen treten innerhalb der einzelnen Kolonie Veränderungen auf, nämlich eine äußerst feine radiäre Streifung, manchmal auch die Bildung von konzentrischen Ringen. Das Auftreten von Tochterkolonien ist auch beobachtet worden. Die Diphtherie-Reinkultur auf dem Schrägagarröhrchen bedeckt den Nährboden in Gestalt eines feinen, grau-weißlichen, hauchartigen Belages.

Das Wachstum auf Gelatine ist dem auf Agar ähnlich. Bei etwa 70-facher Vergrößerung erscheinen die kleinen Diphtheriekolonien hellbraun, scharf konturiert. Nach mehrtägigem Wachstum verändern sie sich durch das Entstehen neuer Wachstumszentren am Rand, sie werden maulbeerförmig.

Die Kultur im Gelatinestich weist keine charakteristischen Merkmale auf. Escherich bezeichnete den bewachsenen Kanal als mit weißem Staub bedeckt. Nach mehrtägigem Wachstum entwickelt sich ein derber Zapfen, der mit Körnern besetzt erscheint. Die Gelatine wird auch bei längerem Wachstum niemals verflüssigt.

COBBETT & PHILIPPS beobachteten auf Gelatine zwei Arten von Diphtheriekolonien, deren eine sie als breit bezeichnen mit wenig gezähntem Rand mit erhöhtem Zentrum und erhöhtem Rand, die durch eine konzentrische Einschnürung voneinander getrennt waren. An diesen Kolonien war die radiäre Streifung nur wenig ausgesprochen. Andere Kolonien dagegen, die sich viel seltener fanden, waren flacher und dünner und hatten so ausgesprochene radiäre Einschnürungen, daß sie an die Form des Gänseblümchens erinnerten. Beide Formen können in derselben Kultur vorkommen.

Früher schon hatte ZUPNIK zwei verschiedene Wachstumsformen der Diphtheriebacillen auf Agar beobachtet, große, flache Kolonien mit matter Oberfläche und unregelmäßigem Rand und andere stark glänzend, kuppenförmig und kreisrund. Aus dem verschiedenen Verhalten der Diphtheriebacillen aus diesen beiden Kolonieformen in Bouillon: die Bacillen aus den matten Kolonien bilden ein Oberflächenhäutchen, während diejenigen aus den glänzenden Kolonien die Bouillon diffus trüben, glaubte er die Einheitlichkeit des Diphtheriebacillus bezweifeln zu können. SCHICK & ERSETTIG jedoch, die seine Beobachtung bestätigten, konnten die eine Form in die andere überführen. Da derartige Umzüchtungen sicher gelingen, ist kein Grund vorhanden, an der Arteinheit des Diphtheriebacillus zu zweifeln. Es scheinen hier ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie sie bei anderen Bakterien, z. B. Bact. coli und Bac. pyocyaneus, auch beobachtet wurden, bei denen man auch aus derselben Reinkultur sich zwei verschiedene Formen von Kolonien entwickeln sieht, ohne daß sich irgendwelche biologische Veränderung nachweisen läßt.

Das Wachstum auf Kartoffel soll nach GRAHAM-SMITH dadurch besonders gekennzeichnet und in diagnostischer Hinsicht verwertbar sein, daß es makroskopisch gar nicht oder nur in Gestalt eines dünnen, weißlichen Glanzes auf der Scheibe wahrnehmbar ist. Die Kartoffelscheiben sollen etwas alkalisch sein, um das Wachstum zu begünstigen, jedoch ist auch auf unvorbereiteter, gekochter Kartoffel eine Vermehrung der Bacillen zu beobachten.

Da wir in dem LÖFFLERschen Serum den souveränen Diphtherienährboden sehen, machen wir von der Kartoffelkultur keinen praktischen Gebrauch.

Vor der Besprechung des Diphtheriewachstums in flüssigen Nährböden sind noch einige Medien zu erwähnen, die besonders günstige Bedingungen für die Züchtung der Diphtheriebacillen bieten sollen. DEYCKE empfahl schon 1895 seinen Alkali-Albuminatagar als besonders guten Nährboden. KURTH, VIERORDT und WOLFF, welche mit diesem gearbeitet haben, berichten über gute Resultate. BOSSE dagegen ist der Ansicht, daß der Alkali-Albuminatagar den Erwartungen nicht entsprochen hat, hat dagegen mit dem neueren DEYCKEschen Pepsin-Trypsinagar gute Erfahrungen gemacht. Die durch Hemmung anderer Keime verursachte relative Elektivwirkung wird gerühmt, sowie die Durchsichtigkeit und das charakteristische Aussehen der Kolonien auf ihm. LEHMANN & NEUMANN empfehlen Glyzerin-Ascitesagar wegen des üppigen Wachstums, welches die Diphtheriebacillen auf ihm entwickeln. Durch Zusatz von Phenolphtalein und Natr. formic. hat OMELIANSKY versucht, ein Medium zu schaffen, welches außer gutem Wachstum auch noch die Unterscheidung von diphtherieähnlichen Keimen gestattet. Große Erfahrungen scheinen darüber nicht vorzuliegen.

Die Verwendung von Eigelb zur Diphtheriezüchtung hat LUBENAU versucht. Sein Nährmedium besteht aus gleichen Teilen Eigelb und Fleischwasser-Traubenzuckerbouillon, welche $^1/_2$ Proz. Glukose enthält.

Ebenfalls einen Eiernährboden hat JUNDELL angegeben, der, wie die Erfahrung ergeben hat, als Aushilfsmittel zu brauchen ist. Es werden 3 Teile

Weißei mit 1 Teil Milch vermischt und in der Wärme zum Erstarren gebracht. Im rohen Ei ist der Diphtheriebacillus nach Escherich entwickelungsfähig, ebenso auf gekochtem Ei, was zuerst von Fränkel angegeben wurde. Dasselbe stellte Bowhill fest. Von Sakharoff ist zu diagnostischen Zwecken eine Mischung von Ei und Mehl empfohlen worden, von Nastiukoff Nährböden, die unter Verwendung von Eigelb hergestellt werden.

In neuerer Zeit haben die Züchtungsverfahren von Mandelbaum und Heinemann und von Rankin Interesse erweckt. Die ersteren haben Unterschiede in dem Wachstum von echten Diphtheriebacillen und von diphtherieähnlichen Bacillen gesehen, wenn sie auf Glyzerinagarplatten einige Tropfen Menschenblut verstrichen und dann beimpften. Die echten Diphtheriebacillen sollen dann in weißen Kolonien mit braungelbem Hof, die Pseudodiphtheriebacillen in roten Kolonien mit braunrotem Hof wachsen. Wir haben die Methode nachgeprüft und dabei gefunden, daß es zweckmäßiger ist, das Blut mit dem Nährboden zu vermischen. Auch läßt sich sehr gut steriles, defibriniertes Kaninchenblut verwenden. Auf derartigen Platten wuchsen eine Anzahl von sicheren Diphtheriestämmen als grünliche Kolonien mit deutlichen Höfen, Pseudodiphtherie bildete weiße Kolonien und hatte keine Höfe, ein Xerosestamm, der geprüft wurde, bildete grünliche Kolonien ohne Höfe. Unsere Erfahrungen sind nicht groß genug, um ein abschließendes Urteil zu erlauben. Immerhin konnten sie die Mandelbaum-Heinemannschen Befunde in ihrer Grundlage bestätigen.

Rankins Rhodankaliumnährboden hat folgende Zusammensetzung: 5 Teile Blutserum vom Schaf, 1 Teil Bouillon, dazu 0,5 Proz. Glukose, 1 Proz. Kaliumsulfocyanid (Rhodankalium) und 2 Proz. einer wässerigen, 0,5-proz. Neutralrotlösung. Durch das Wachstum der Diphtheriebacillen soll die Farbe des Nährbodens derart verändert werden, daß ohne weiteres ihre Anwesenheit oder Abwesenheit auffällig wird. Bei Anwesenheit von Diphtheriebacillen soll eine Rotfärbung auftreten. Coplans hält den Rhodankaliumnährboden für günstig bei Massenuntersuchungen. Wir konnten uns von der Färbung des Nährbodens nicht überzeugen. Im übrigen verhielten sich die Diphtheriebacillen auf ihm wie auf Löfflerschem Serum.

In allerneuester Zeit (Tagung der mikrobiolog. Vereinigung zu Berlin 1912) haben Conradi & Troch einen mit einem Tellursalz hergestellten Nährboden angegeben: Zu 1000 ccm Wasser 10 g Fleischextrakt, 5 g Kochsalz, 20 g Pepton, 6 g Calcium bimalicum. Im kochenden Dampftopf $1/2$ Stunde erhitzen und dann filtrieren. Zu 100 ccm des Filtrats 1 g Traubenzucker. Von der eben genannten Flüssigkeit ein Teil zu 3 Teilen frischen Rinderserums und zu 100 ccm des Gemisches gibt man 2 ccm von Calium tellurosum 1:100. Dann erstarren lassen, und zwar $1/4$ Stunde bei 85°. Zum Nachweis der Diphtheriebacillen im Untersuchungsmaterial wird folgendermaßen verfahren: Material wird zunächst auf Löfflerplatten ausgestrichen und 3 Stunden bei 35° gehalten. Dann Abstrich der halben Löfflerplatte und Ausstrich auf 1—2 Tellurplatten. Diese letzteren 20 Stunden bei 35°. Die teilweise entkeimte Löfflerplatte weitere 8 Stunden bei 35°. Nur wenn sich die Löfflerplatte nach 11 Stunden negativ erweist, werden Tellurplatten untersucht.

In flüssigen Nährmedien wachsen die Diphtheriebacillen im allgemeinen gut. Die Diphtheriebacillen zeigen in Bouillon meistens ein körniges Wachstum. Am Boden sammelt sich ein Belag von feinsten Körnchen, die Seitenwände des Röhrchens sind staubartig getrübt, während die übrige Flüssigkeit ganz klar ist. Allerdings wird manchmal auch diffuse Trübung der Bouillon beobachtet. Das Sauerstoffbedürfnis der Diphtheriebacillen kommt ab und zu durch die Entwickelung eines feinen Häutchens auf der Oberfläche zum Ausdruck. Beim Schütteln sinkt dieses dann zu Boden.

In morphologischer Hinsicht zeigen die Diphtheriebacillen in diesen kein anderes Verhalten als auf den meisten anderen Nährböden auch.

Besondere Bedeutung gewinnt ihr Wachstum in Bouillon durch die chemischen und biologischen Veränderungen, die diese unter ihrem Einfluß durchmacht.

Roux & Yersin haben zuerst beobachtet, daß sich die Reaktion des Nährmediums verändert, Theobald Smith konnte feststellen, daß diese Veränderung ausblieb, wenn die Diphtheriebacillen in zuckerfreier Bouillon gezüchtet wurden. Seither ist diese Tatsache von allen Untersuchern bestätigt worden. Die Veränderung der Reaktion kommt dadurch zustande, daß aus dem Muskelzucker der Bouillon Säure in mehr oder weniger großer Menge gebildet wird. Diese Säurebildung der Diphtheriebacillen hat große diagnostische Bedeutung, worauf der eine von uns (N.) schon vor längerer Zeit hingewiesen hat. Die große Erfahrung, die seither darüber gesammelt worden ist, hat bestätigt, daß fast alle frischen Diphtheriestämme in der Bouillon Säure bilden, während dies diphtherieähnliche Bacillen nur selten tun. Wir legen Wert darauf, daß jeder Stamm, der uns auf Grund seiner morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften als Diphtheriebacillus erscheint, auch eine deutliche Säureproduktion zeigt. Die Prüfung auf Säurebildung geschieht folgendermaßen: Von dem fraglichen Stamm werden 5 Röhrchen zu 5 ccm Bouillon beimpft und dazu 5 ebensolche sterile Röhrchen in den Brutschrank gestellt. Nach 24, 48, 72 Stunden usf. wird nach Zusatz von Phenolphthalein durch tropfenweises Zugeben von $n/_{10}$ Natronlauge titriert. Die Differenz des Alkaliverbrauchs in der Kultur und dem sterilen Röhrchen entspricht der Säurebildung. Diese ist je nach dem Alter der Kultur verschieden. Sie beginnt am 1. oder 2. Wachstumstag und erreicht ungefähr am 2.—5. Tage ihr Maximum. Ganz vereinzelte Stämme, zumal alte, reichlich giftbildende Laboratoriumsstämme entwickeln so viel Alkali, daß eine Säuerung des Nährbodens nicht in Erscheinung treten kann.

In neuerer Zeit hat Lubenau die Säurebildung zum Gegenstand vieler Untersuchungen gemacht und kommt zu dem Resultat, daß in sicher kohlehydratfreier Bouillon die Diphtheriebacillen nicht Säure, sondern Alkali bilden, während in kohlehydrathaltiger Bouillon sowohl diese als auch diphtherieähnliche Bacillen Säure bilden. Diese Untersuchungen sprechen sehr dafür, die Säurebildung quantitativ durch Titration zu bestimmen, denn nur dadurch können Unregelmäßigkeiten ausgeschaltet werden, z. B. verschiedener Muskelzuckergehalt frischen und gelagerten Fleisches, die ebenso wie die schwache Säurebildung einiger Diphtherieähnlicher den diagnostischen Wert dieser Eigenschaft vermindern würden.

Berry & Banzhof haben die Versuche von Goodman nachgeprüft, der durch Selektion starke und schwache Säurebildnerrassen gezüchtet haben will und der alle diphtheroiden Organismen als Varietäten einer Species ansieht. Sie haben in ausführlicher Weise solche Versuche gemacht und gefunden, daß die Säurebildung bei den einzelnen Stämmen schwankt und durch Selektion nicht in bestimmter Richtung zu ändern ist. Sie kommen zu dem Schluß, daß der Diphtheriebacillus ein Bakterium mit fixierten, nicht veränderlichen Eigenschaften ist.

Diese Eigenschaft der Diphtheriebacillen hat dazu geführt, eine ganze Reihe von Spezialnährböden herzustellen, die eine leichte Unterscheidung der Diphtheriebacillen von anderen ihnen ähnlichen erlauben sollen. Es erschien um so aussichtsreicher, derartige Nährböden zu bekommen, als sich herausstellte, daß nicht aus allen Zuckerarten gleich gut Säure gebildet wird und da die Pseudodiphtherie-

bacillen, sowie eine Reihe anderer diphtheroider Bacillen diese Eigenschaft vermissen lassen.

Ueber die Resultate, die verschiedene Beobachter mit der Vergärung verschiedener Zuckerarten erhielten, unterrichtet die beigefügte Tabelle: Als Nährboden diente teils gewöhnliche Bouillon, mit den entsprechenden Zusätzen von Lackmus und Zucker, oder einer der besonderen Nährböden von Hiss oder Thiel, die in der Tabelle in Klammern erwähnt sind. Der letztere ist eine Modifikation der Barsiekowschen Nährböden, er enthält Pepton und ist etwas stärker alkalisiert.

In der Tabelle bedeutet — Säurebildung und Rotfärbung, — keine Rotfärbung.

Untersucher	Glukose	Galaktose	Lacontose	Sacchar.	Laktose	Maltose	Mannit
Martin	—	—	—	—	—	—	—
Theobald Smith	.	.	.	—	—	.	.
Knapp (Hiss)	—	.	.	—	—	—	—
Graham-Smith (Hiss)	—	—	—	—	—	—	—
Kulikoff (Hiss, Thiel)	—	.	—	.	—	.	—
Unsere Erfahrungen (Thiel)	—	.	—	—	—	.	.

Die Knappschen Resultate wurden außerdem noch von Fischer nachgeprüft und bestätigt. Der Ueberblick unserer Tabelle zeigt deutlich, daß eine gewisse Uebereinstimmung besteht, aber so konstante Ergebnisse, wie man sie von einer differentialdiagnostisch wertvollen Methode verlangen muß, gibt das Verhalten der Diphtheriebacillen gegenüber verschiedenen Zuckerarten nicht.

Das Wachstum der Diphtheriebacillen in der Bouillon ist an bestimmte Grenzen der Reaktion gebunden. Stärkerer Alkaligehalt, über 30 ccm Normallauge auf den Liter ist imstande, das Wachstum zu hemmen, andererseits hört das Wachstum auf, wenn der Säuregehalt 12,5 ccm für den Liter übersteigt.

Ein in neuerer Zeit angegebener 5-proz. Glyzerinagar mit 3 Proz. Milchzuckerzusatz nach Cappellani soll ein besonders guter Nährboden sein. Inwiefern er den bewährten eingeführten Nährböden gleichkommt oder sie übertrifft, konnten wir nicht in Erfahrung bringen.

Außer der Säurebildung hat der Diphtheriebacillus keine charakteristischen chemischen Leistungen aufzuweisen. Gasbildung wird in keinem Nährboden beobachtet. Indolbildung ist nicht vorhanden.

Nach Maassen zeichnen sich einzelne Diphtheriestämme durch ziemlich starke Nitratzersetzung aus.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß es verschiedenen Autoren gelungen ist, die Diphtheriebacillen auf eiweißfreien Nährmedien zum Wachstum zu bringen. Guinochet, Escherich erhielten Kulturen auf Harn. Beck beobachtete sehr geringes Wachstum auf dem Uschinskyschen Nährboden.

Die Wichtigkeit der Reaktion des flüssigen Nährbodens für die Giftbildung wird an anderer Stelle erwähnt. Eine Beobachtung

Calcaterras sei hier noch angeführt. Wenn man zu Bouillonkulturen des Diphtheriebacillus Lecithin zusetzt, so wird das Wachstum der Bacillen gehemmt, die Giftigkeit verschwindet. Ueber die Menge von Diphtheriebacillen auf künstlichen Nährböden und über die Wachstumsenergie geben folgende Zahlen Aufschluß. Auf ein Serumröhrchen werden 1½ Millionen Diphtheriebacillen ausgesät.

Nach	6	Stunden	wurden	60	Millionen	gezählt
„	9	„	„	500	„	„
„	24	„	„	1100	„	„

Die Wachstumsenergie ist also augenscheinlich am größten in den ersten 12 Stunden. In 1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur sind etwa 10 Millionen Diphtheriebacillen vorhanden.

Widerstandsfähigkeit gegen äußere Einflüsse.

Die Diphtheriebacillen erliegen äußeren Einflüssen ziemlich leicht; es ist jedoch für ihre Widerstandsfähigkeit von großer Bedeutung, ob sie aus der Kultur entnommen werden, oder ob sie in der diphtherischen Membran eingeschlossen sind. Eingehüllt in schützende Materialien sind sie natürlich gegen alle Schädigungen viel resistenter. Um einige Beispiele anzuführen, sei erwähnt, daß sie nach Kirstein in kleinsten Tröpfchen verspritzt nach 24—48 Stunden im zerstreuten Tageslicht zugrunde gehen. Im „schwebenden Luftstaub" sind sie nach Versuchen von M. Neisser mit schwachen Luftströmen auch über geringe Entfernungen nicht verstäubbar. Die Gefahr der Luftstaubinfektion ist also bei der Diphtherie nicht groß.

Dagegen bewahren die in die Membran eingeschlossenen Diphtheriebacillen ihre Lebensfähigkeit recht lang. Löffler fand in trockenen Membranstücken die Bacillen nach 14 Wochen lebensfähig, Park & Beebe nach 17 Wochen, Roux & Yersin in einer Membran, die im Dunkeln aufbewahrt war, sogar noch nach 5 Monaten. Licht, Feuchtigkeit oder hohe Temperatur kürzen ihre Lebensfähigkeit beträchtlich ab. Die große Widerstandsfähigkeit der Diphtheriebacillen in der Membran kann für ihre Weiterverbreitung von Bedeutung sein.

Die Lebensfähigkeit der Kulturbacillen ist genau studiert worden. Abel trocknete sie an Seidenfäden an, die in das Kondenswasser von Kulturen getaucht waren und beobachtete diese getrockneten Bacillen lange Zeit im Freien und im Zimmer. Er fand sie bis zu 86 Tagen lebend.

Deycke kam bei seinen Versuchen zu dem Ergebnis, daß die Bacillen von der Agarkultur widerstandsfähiger sind, als jene von der Bouillon. Reyes studierte den Einfluß von Feuchtigkeit und Trockenheit auf Bacillen, die auf verschiedenen Materialien sich befanden. Er sah sie bei schnellem Trocknen über Schwefelsäure in spätestens 48 Stunden absterben. Im übrigen aber waren die feucht gehaltenen Bacillen etwas resistenter. Zu ähnlichen Resultaten kam Golowkow. Auch Hill, der die Bacillen aus Agarkulturen angetrocknet beobachtete, konnte nach 20 Tagen noch lebende Bacillen finden.

Die Abtötung der Diphtheriebacillen wird durch das Licht beschleunigt. Gehrke sah die Diphtheriebacillen in klarem Wasser

in 2—8 Stunden absterben, dagegen längere Zeit lebend bleiben, wenn das Wasser durch organische Substanzen gelb gefärbt war. Beide Versuche waren in direktem Sonnenlicht gemacht. Ledoux fand ebenfalls, daß die in dünner Schicht dem Sonnenlicht ausgesetzten Bakterien sehr bald absterben.

Durch chemisch wirkende Desinfektionsmittel gelingt ihre Abtötung ziemlich leicht. Nach Versuchen von Smith & Sommerville tötet sie 1-proz. Karbolsäure in 10 Minuten, nach Bechhold gelingt die Abtötung noch schneller durch Sublimat 1 Prom., nämlich in 1 Minute, durch β-Naphtol 1 Proz. in 10 Minuten und durch Tribrom-β-Naphtol 1 Proz. in 1 Minute. Das Jodtrichlorid wirkt nach Behring und Kitasato abschwächend auf die Diphtheriebacillen. Besonders energisch wirkt Wasserstoffsuperoxyd ein. Nach Versuchen von Schmidt tötet es in 1-proz. Lösung (als Perhydrollösung) die Diphtheriebacillen in 3 Minuten ab, nicht ganz so stark haben sich Pergenol und Auxilium Medici bewährt. Zur Abtötung der Bacillen in der Mundhöhle hat Löffler eine Mischung angegeben, welche aus 60 Teilen Alkohol, 36 Teilen Toluol und 4 Teilen Liqu. ferri sesquichlorati besteht.

96-proz. Alkohol wirkt auf die Diphtheriebacillen fast gar nicht ein. Dagegen haben weniger starke Alkoholkonzentrationen eine bemerkenswerte abtötende Wirkung. Russ fand, daß die Bacillen in trockenem Zustand durch 30—60-proz. Alkohol in 5 Minuten, in einer Aufschwemmung sogar schon in 1 Minute abgetötet werden. Nach Ewald töten die Dämpfe aus 20-proz. Alkohol Diphtheriebacillen in 1 Minute ab. Die maximale Wirkung entfaltet der Dampf aus 50—60-proz. Alkohol.

In einem gewissen Gegensatz zu den beiden mitgeteilten Befunden stehen die Versuche von K. Meyer. Er verrieb Diphtheriebacillen mit verschiedenen Zahnpasten (Kolinos, Anios usw.). In diesen wurden die Diphtheriebacillen bereits nach 30 Sekunden abgetötet. Es ist nicht ausgeschlossen, daß hier neben der chemischen Wirkung noch andere Einflüsse mitgewirkt haben.

Ein Ueberblick über die Art und die Zeit, in der die chemischen Mittel auf die Diphtheriebacillen einwirken, zeigt deutlich, daß ihre Abtötung im Körper nicht leicht ist. Denkt man noch an die besonderen Schwierigkeiten, die sich dadurch ergeben, daß die Bacillen vorwiegend in der Membran oder in den Lakunen und Follikeln der Tonsillen, also gut geschützt liegen, so wird man nicht viel Hoffnung auf die Wirkung lokal anzuwendender chemischer Desinfektionsmittel setzen dürfen.

Bei erhöhter Temperatur gehen die Diphtheriebacillen rasch zugrunde. Brieger & Fränkel sahen sie bei Erwärmung auf 50° während 45 Minuten absterben, Roux & Yersin stellten dasselbe fest, bei Erwärmung auf 50° während 10 Minuten. Dagegen sind sie wesentlich hitzebeständiger, wenn sie in Membranen eingeschlossen sind. Roux & Yersin sahen sie dann trotz einstündiger Erhitzung auf 98° am Leben bleiben.

Bezüglich der Kälteresistenz der Diphtheriebacillen steht die Anschauung v. Behrings im Gegensatz zu der zahlreicher anderer Autoren. Er nimmt an, daß die Diphtheriebacillen die Winterkälte schlecht vertragen. Und zwar soll die Veränderung des Aggregatzustandes beim Einfrieren von stark schädigendem Einfluß sein. Dem-

gegenüber sei erwähnt, daß Abel Diphtheriebacillen lange Zeit der Winterkälte aussetzte, wobei Temperaturen bis —23° C erreicht und glatt vertragen wurden. Kasansky sah ebenfalls keinen Einfluß der Winterkälte. Beweisend für die große Widerstandsfähigkeit dürften jedoch die folgenden Versuche sein. Macfadyen hielt die Bacillen 20 Stunden bei —190° C, bei der Temperatur der flüssigen Luft. Macfadyen & Rowland ließen auf Diphtheriebacillen eine Temperatur von —190° C 10 Tage lang, —252° C 10 Stunden lang einwirken, ohne daß diese geschädigt wurden.

Auch der schnelle Wechsel des Aggregatzusatzes, selbst wenn er mehrmals bald nacheinander eintritt, schadet den Diphtheriebacillen nicht. Testi ließ sie öfter bei —20° C einfrieren und dann bei Bruttemperatur wieder auftauen. Trotzdem erlebte er weder einen schädigenden Einfluß auf Wachstum noch auf Virulenz der Bacillen.

Das Schicksal der Bacillen in Kulturen ist in weiten Grenzen abhängig von der Art des Nährbodens. Während sie z. B. in Bouillonkulturen infolge ihrer Säureproduktion manchmal nach wenigen Tagen zugrunde gehen, bleiben sie nach Heim aus Serumkulturen bis zu einem Jahre lebensfähig. Man wird aber mit dieser langen Zeit als Norm kaum rechnen können. Löffler konnte seine Diphtheriekulturen auf Serum 27 Monate lang mit voller Virulenz lebend erhalten. Agarkulturen weisen gegenüber dem Serum geringere Lebensdauer auf, doch konnten Klein nach 18 Monaten, Park nach 7 Monaten, Abel nach 160—170 Tagen noch lebensfähige Bacillen feststellen. Unter besonderen Vorsichtsmaßregeln, vor allem bei Schutz vor Austrocknung ist die Lebensdauer noch weit größer. Nedrigailoff hielt Diphtheriebacillen in einem versiegelten Serumröhrchen 4 Jahre lang entwickelungsfähig.

Das Verhalten der Diphtheriebacillen in verschiedenen Medien hat ein gewisses Interesse, vor allem ihr Verhalten in Milch. Die Versuche von Kersten sind an anderer Stelle erwähnt. Aus ihnen ist zu entnehmen, daß die Diphtheriebacillen sich in der Milch längere Zeit lebensfähig halten. Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn sie in rohe Buttermilch gebracht werden. Nach Rubinstein gehen sie darin bereits innerhalb 24 Stunden ein, während sie in der präparierten und gekochten Buttermilch 5—7 Tage am Leben bleiben.

Im gewöhnlichen Wasser halten sich die Diphtheriebacillen nach Montefusco 20 Tage lang, in sterilisiertem Wasser sollen sie 45 Tage am Leben bleiben. Seiler und Stoutz fanden Vermehrung in sterilisiertem Wasser bis zum 9.—12. Tage. In destilliertem Wasser werden sie innerhalb 24 Stunden vernichtet.

Klein prüfte die Diphtheriebacillen in ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Fäulnis, indem er Meerschweinchen, die an Diphtherievergiftung gestorben waren, eingrub und nach 12, 21, 31 Tagen versuchte, Diphtheriebacillen kulturell wiederzugewinnen. Nach 14 Tagen fand er in allen Fällen noch lebende Diphtheriebacillen, nach 21 und 31 Tagen konnte er sie nicht mehr nachweisen.

Durch erhöhte Temperatur werden sie in der Milch ebenso geschädigt, wie in anderen Medien. Hesse sah sie in der Milch absterben bei Erhitzung auf 60° 15 Minuten lang.

Daß die Diphtheriebacillen unter Umständen der Konkurrenz anderer Keime erliegen, zeigen die Versuche Rosenthals. Er impfte Diphtheriebacillen in eine Kultur des Bac. bulgaricus in Milch-

Serummischung ein und sah sie darin bald absterben. Dasselbe war zu beobachten, wenn Bac. bulgaricus und Diphtheriebacillus gleichzeitig in dàs erwähnte Medium verimpft wurden. Gegenüber dem Bac. bulgaricus ist der Diphtheriebacillus so wenig widerstandsfähig, daß er zugrunde geht, wenn in eine Diphtheriekultur in Milchserummischung nachträglich Bac. bulgaricus eingebracht wird. Dieses eigentümliche Verhalten ist wohl durch die energische Säuerung des Nährmediums verursacht, welches der Bac. bulgaricus durch sein Wachstum verursacht. Wird nämlich die Reaktion des Nährmediums gut neutral gehalten, dann entwickeln sich beide Keimarten nebeneinander ganz reichlich. Smirnow, der die Wachstumsverhältnisse der Diphtheriebacillen in Mischkulturen mit anderen studierte, fand diese ziemlich empfindlich, da sie in ihrem Wachstum durch die meisten anderen Bakterien gehemmt werden. Streptokokken erkannte er als direkte Antagonisten, deren Einfluß sich jedoch nur von der 8.—20. Stunde der Bebrütung geltend macht und dann verschwindet.

Tierpathogenität.

Der Diphtheriebacillus wurde bald, nachdem seine Reinzüchtung gelungen war, zuerst natürlich von Löffler selbst, in ausgedehntem Maße auf Tiere übertragen, um durch die experimentelle Erzeugung des beim Menschen vorkommenden Krankheitsbildes die letzte der von R. Koch aufgestellten Forderungen bezüglich der ätiologischen Bedeutung eines bestimmten Mikroorganismus zu erfüllen. Wohl gelingt es bei einer Reihe von Tieren, Krankheitsbilder zu erzeugen, die in einzelnen Symptomen der menschlichen Diphtherie ähneln, oder aber so charakteristische Erscheinungen auslösen, daß an ihnen der betreffende Erreger immer mit Bestimmtheit wiedererkannt werden kann, aber bisher ist es noch keinem Autor geglückt, durch Uebertragung von Reinkulturen des Löfflerschen Bacillus auf die vorher intakte Rachenschleimhaut von Tieren eine typische, der menschlichen gleichende Diphtherie zu erzeugen.

Die hervorragende Bedeutung des Tierversuchs für die Diphtherie wird hierdurch in keiner Weise erschüttert, er bleibt ein wesentliches Hilfsmittel, um die Identifizierung fraglicher Kulturen durchzuführen.

Für diagnostische Zwecke kommt heute wohl ausschließlich die Prüfung am Meerschweinchen, als dem geeignetsten Versuchstier, in Frage. Ohne die theoretische Bedeutung der klassischen Versuche an anderen Tieren zu schmälern, sollen hier die Erscheinungen am Meerschweinchen zuerst beschrieben werden, weil ihnen die größte praktische Bedeutung zukommt.

Mit dem Löfflerschen Diphtheriebacillus ist das Meerschweinchen durch subkutane Injektion von sehr kleinen Mengen frischer Kultur zu infizieren, wobei es in charakteristischer Weise reagiert. Die Injektion wird in der Regel unter die Bauchhaut gemacht. Während der Injektion zieht man die Kanüle langsam zurück, so daß die injizierte Flüssigkeitsmenge entlang dem Stichkanal verteilt wird. Nach 12—24 Stunden sind schon deutliche Krankheitserscheinungen wahrzunehmen. Die Tiere sitzen mit gesträubten Haaren unbeweglich in der Käfigecke, ihre Freßlust ist vermindert oder hört ganz auf. Werden die Tiere herausgenommen, so wimmern sie, augenscheinlich

sind sie hochgradig schmerzempfindlich. Die Tiere fühlen sich auffällig kalt an. Die Umgegend des Injektionskanals erscheint der tastenden Hand deutlich infiltriert und stark geschwollen. Die ganze geschwollene Unterhautpartie, die sich schnell vergrößert und meistens nach 48 Stunden die ganze Gegend vom Rippenbogen bis zur Symphyse einnimmt, erscheint hochgradig schmerzhaft. Zuweilen jedoch ist die infiltrierte Partie von geringer Ausdehnung, was zumal bei Injektion geringer Flüssigkeitsmengen oder bei Verwendung schwach gewachsener Kulturen vorkommt.

Die Tiere gehen nach 2—4 Tagen ein. Viele von ihnen zeigen kurz vor dem Exitus das Bild hochgradiger Dyspnoë. Wesentlich anders ist der Verlauf bei Injektion schwach virulenter Kulturen. Die Tiere bekommen zwar auch das Exsudat, sterben aber erst später, manchmal erst nach Wochen und unter marantischen Erscheinungen. An der Stelle des Exsudates entwickelt sich dann häufig ein großes Geschwür, das manchmal bis zum Tode persistiert, in anderen Fällen langsam verheilt. Der Sektionsbefund ist ein überaus charakteristischer. Sofort nach Durchtrennen der äußeren Haut fallen die ausgedehnten Zerstörungen auf, die sich entlang dem Stichkanal und seiner Umgebung im Bereich der Subcutis vorfinden.

Ein grau-rötliches Infiltrat nimmt einen großen Teil des Bauchunterhautzellgewebes ein. Hochgradige seröse Durchtränkung läßt alle Gewebslagen bis hinab zum Peritoneum stark geschwollen erscheinen. Abgegrenzt wird die infiltrierte Partie durch einen intensiv roten, hyperämischen Hof. An der Injektionsstelle selber finden sich reichlich zerfallene, graue nekrotische Gewebsmassen, in denen Diphtheriebacillen gefunden werden. Da wo das Exsudat sich zwischen Haut und Unterhautzellgewebe eingeschoben hat, ist es häufig von bernsteingelber Farbe und gelatinöser Konsistenz. Die Lymphdrüsen, in der Achselhöhle, am Nacken, in der Kniefalte, sind hämorrhagisch infiltriert und geschwollen, die zu ihnen hinführenden Gefäße sind alle stark erweitert. Im Abdomen findet sich oft, aber nicht immer, ein in der Menge verschiedenes, seröses oder sanguinolentes Exsudat. Alle inneren Organe bieten das Bild starker Hyperämie, die sich am deutlichsten an den Nebennieren äußert.

Diese bei dem normalen Tier gelb, klein, ohne sichtbare Gefäße, sind bei dem Diphtherietier vergrößert, zeigen auf der Oberfläche erweiterte Gefäße. Ihre Farbe schwankt je nach der Heftigkeit der Blutung, zwischen rötlichgelb und tiefdunkelrot. Die Unterschiede können alle Stufen einnehmen. Nicht selten erscheinen die Nebennieren äußerlich nur wenig verändert, während man auf dem Schnitt die starke blutige Infiltration deutlich sieht. Die Veränderungen an den Nebennieren sind für den durch Diphtheriebacillen verursachten Tod besonders typisch. Die oberen Darmabschnitte sind in der Regel gerötet, im Darm und Magen finden sich häufig Blutungen in die Schleimhaut.

Eine interessante Veränderung am Magen diphtherieinfizierter Meerschweinchen haben Rosenau & Anderson beschrieben. Sie fanden bei 60 Proz. ihrer Diphtherietiere nach dem Tode runde Magengeschwüre, die dem Ulcus rotundum bei Menschen recht ähnlich sind. Diese Geschwüre können nicht durch neutralisierte Gift-Antitoxingemische hervorgerufen werden, sondern nur durch die lebenden Bacillen oder durch deren Gift. Wir konnten uns in mehreren Fällen von

dem Vorhandensein dieser Magengeschwüre überzeugen. Ob ihre Entstehung gerade im Magen bestimmte histologische Grundlagen (Endarterien) hat, können wir nicht entscheiden. Der Befund ist immerhin so auffallend, daß er größere Aufmerksamkeit beanspruchen kann. Wir haben hier in vereinzelten Fällen derartige geschwürige Prozesse auch in dem Magen von menschlichen Diphtherieleichen gesehen.

Die Brusthöhlen enthalten fast immer ein seröses oder hämorrhagisches Exsudat, welches bis zu 15 ccm betragen kann. Durch derartige Flüssigkeitsmengen werden naturgemäß die Lungen komprimiert. In ihnen findet man daher häufig atelektatische Partien, daneben andere mit hochgradiger Blutfülle, selbst pneumonisch verdichtete.

Die histologische Untersuchung der Injektionsstelle zeigt das Bild nekrotischer Degeneration nicht nur des ursprünglichen Gewebes, sondern auch der massenhaft eingewanderten Leukocyten. Die Diphtheriebacillen finden sich teils frei, teils in den Leukocyten, aber in der Regel nicht mehr in einiger Entfernung von der Injektionsstelle. Sonst findet sich in den inneren Organen vorwiegend hyaline und fettige Entartung.

Die Befunde von Diphtheriebacillen in den Organen der Versuchstiere sind nicht häufig. Wright fand bei seinen Tieren in der Leber die Bacillen in 12 Proz. der Fälle, in der Milz in 9,8 Proz., im Herzblut in 4,5 Proz., in der Niere in 2,6 Proz. Vor ihm fand Zarnikow sie in nekrotischen Herden in der Leber und Abboth & Ghriskey fanden sie im Omentum. Métin glaubt annehmen zu dürfen, daß sich die Diphtheriebacillen, soweit es sich um Kaninchen handelt, nach dem Tode lebhaft vermehren. Während des Lebens dagegen verschwinden die Bacillen sehr schnell aus dem Blut. Dagegen schienen sie im lebenden Organismus länger nachweisbar zu bleiben und auch gleich nach dem Tod in Herzblut und Organen sich vorzufinden, wenn sie in Mischkulturen mit Kokken bei Kaninchen intravenös oder bei Meerschweinchen subkutan verimpft wurden.

Zieht man Vergleiche zwischen den beschriebenen Erscheinungen am Meerschweinchen und der menschlichen Diphtherie, so ergibt sich immerhin durch die vorwiegende Neigung zu Blutungen in die inneren Organe eine gewisse Aehnlichkeit mit der unter dem Bilde der hämorrhagischen Diathese verlaufenden diphtherischen Allgemeininfektion beim Menschen. Die Befunde Métins finden eine Analogie in dem von Bonhoff zusammengestellten Sektionsmaterial menschlicher Diphtherieleichen, bei welchen die Diphtheriebacillen allein in dem Herzblut nur selten, in Gemeinschaft mit anderen Bakterien wesentlich häufiger gefunden werden. Näheres hierüber ist in dem Abschnitt über die Fundstellen des Diphtheriebacillus enthalten.

Die Versuche, mit Reinkulturen der Diphtheriebacillen lokale Erscheinungen bei Tieren hervorzurufen, die mit denen beim Menschen übereinstimmen, nehmen seit ihrer Entdeckung ein großes Interesse in Anspruch. Es ist natürlich, daß der Entdecker der Diphtheriebacillen, Löffler selbst, die Wirkung auf Tiere in ausgedehnten Untersuchungen studierte, um das beim Menschen häufige Bild der diphtherischen Schleimhauterkrankung experimentell zu erzeugen. Schon bei diesen grundlegenden Versuchen stellte Löffler fest, daß es nicht möglich war, auf der unverletzten Schleimhaut von Tieren diphtherische Membranen zu erzeugen. Dagegen konnte dies erreicht werden, wenn die Schleimhaut durch Skarifizieren vorher verletzt

worden war. Auf diese Weise konnte man auf der Rachenschleimhaut von Affen, Hühnern und Tauben, auf der Trachea und Conjunctiva von Kaninchen durch den Diphtheriebacillus Membranen erzeugen, die große Aehnlichkeit mi den beim Menschen vorkommenden hatten.

Die so erzeugten Membranen zeigten jedoch keine Tendenz zum Weitergehen, nur auf der Vulva von Meerschweinchen sah Löffler einigemale eine Vergrößerung der Membran über die Impfstelle hinaus. Es gelang ihm sogar von der Vulva aus die tödliche Infektion.

Schwere Krankheitsbilder lassen sich bei Kaninchen fast regelmäßig erzielen, wenn die Diphtheriebacillen auf die vorher eröffnete Trachea gebracht werden. Löffler, Roux & Yersin, Henke u. a. konnten bei Kaninchen Pseudomembranen erzeugen, die sich in einzelnen Fällen nach dem Rachen zu ausbreiteten und ein Bild entstehen ließen, das lebhaft an den menschlichen Croup erinnert. In dieser experimentell erzeugten Membran lassen sich Diphtheriebacillen nachweisen, jedoch nicht in dem submukösen Gewebe. Henke machte ausführliche histologische Untersuchungen dieser Membranen. Er sah in dem fibrinösen Netzwerk, aus dem die Membran vorwiegend besteht, Leukocyten und abgesprengte Epithelstückchen eingeschlossen. An Stelle des Epithels fanden sich trübe Massen, die es ersetzt hatten, in dem submukösen Gewebe zahlreiche Leukocyten, das Gewebe selbst ist infiltriert, zeigt Exsudation und Hämorrhagien. Die Bacillen sind im Schnitt in charakteristischer Anordnung zu sehen, wie dies auch schon von Tangl und Spronck beschrieben worden war. Henke stellte damit einwandfrei fest, daß die beim Kaninchen entstehende experimentelle Pseudomembran mit der beim Menschen sich entwickelnden große Aehnlichkeit hat. Der grundlegende Unterschied beider, das manchmal rapide Weitergreifen bei der menschlichen Diphtherie und die Beschränkung auf die Trachea beim Kaninchen bleiben dadurch unberührt.

Flexner & Anderson studierten die Veränderungen auf der Kaninchentrachea, wenn die Diphtheriebacillen durch die Tracheotomiewunde gebracht wurden, ohne weitere Verletzung der Schleimhaut. Sie sahen in der Regel nur kleine, entzündlich gerötete Partien in der Trachea, dagegen häufig Veränderungen der Lungen in Gestalt von ausgedehnter Verdichtung des Gewebes, welches dann ein gelatineähnliches Aussehen annahm. Aus den Lungen konnten sie einige Mal Diphtheriebacillen kulturell gewinnen.

Die Erscheinungen, die auf der Conjunctiva von Kaninchen eintraten, wurden vorwiegend von Babes studiert. Er fand nach der Impfung in die Conjunctiva innerhalb 24 Stunden dicke Exsudate auftreten, die vorwiegend fibrinös waren, Zelltrümmer und wenige Bakterien enthielten. Das histologische Bild ähnelt dem bei der menschlichen Diphtherie üblichen. Einige von seinen Tieren starben nach 8—14 Tagen, andere bekamen Lähmungen.

Hunde sind für die Infektion mit Diphtheriebacillen empfänglich. Roux & Yersin sahen sie nach subkutaner Infektion in einigen Tagen gelähmt sterben. Auch nach Infektion in die Trachea kamen die Tiere zum Exitus, ohne jedoch Pseudomembranen zu haben. Escherich infizierte junge Hunde von der Trachea aus. Die Tiere waren bereits am nächsten Tage dyspnoisch, starben nach 3—4 Tagen.

Aronson gelang die subkutane Infektion mit nachfolgendem Tod mit frischer Bouillonkultur.

Ratten und Mäuse können als refraktär betrachtet werden, denn um bei ihnen einen Effekt zu erzielen, müssen riesige Dosen angewandt werden. Nach Roux & Yersin braucht man die 80-fache tödliche Dosis für Kaninchen, um eine Maus zu töten.

Ein gewisses Interesse beanspruchen die Versuche Kleins an Katzen, bei denen er einmal eine spontane Uebertragung der Diphtherie auf ein zweites Tier im gleichen Käfig beobachtet haben will. Durch Verreiben frischer diphtherischer Membranen konnte er auf der Cornea und auf dem Gaumen von Katzen gelblichweiße Beläge erzeugen, die wieder abheilten. Aehnliche Erscheinungen waren durch Reinkulturen zu erzielen. Bei subkutaner Injektion gehen die Katzen nach 5 oder mehr Tagen zugrunde.

Impfungen in die Trachea führten bei jungen Katzen zur Bildung von Pseudomembranen, wenn die Schleimhaut vorher abgekratzt worden war.

Durch Fütterungsversuche an Katzen glaubt Klein nachgewiesen zu haben, daß durch die Milch Diphtherieinfektion erzeugt werden kann. Eine Bestätigung der Diphtherieinfektion vom Verdauungstrakt aus liegt bisher nicht vor.

Experimentelle Diphtherie bei Kühen wurde von Klein studiert, der bei seinen Versuchen nicht nur Erkrankung der Tiere beobachtete, sondern auch an dem Euter seiner Kühe Diphtheriebacillen in Krankheitsprodukten nachgewiesen hat. Diese für die gesamte Milchwirtschaft bedeutungsvollen Versuche konnten durch Abbott und Ritter nicht bestätigt werden.

Dagegen sind in neuerer Zeit zweimal, von Dean & Todd und von Ashby, virulente Diphtheriebacillen an den Eutern erkrankter Kühe nachgewiesen worden. Der Nachweis, daß es sich in diesen Fällen um diphtherische Erkrankungen gehandelt hat, daß überhaupt spontane Diphtherie bei Kühen vorkommt, fehlt bisher noch.

Vögel sind der Infektion mit Diphtheriebacillen leicht zugänglich, sie gehen nach einigen Tagen ein, ohne irgendwelche charakteristische Symptome zu zeigen. Nur bei Impfung in die Trachea lassen sich, wenn auch nicht regelmäßig, Pseudomembranen erzeugen. Henke z. B. erreichte die Entwickelung von Membranen nur bei 25 Proz. seiner infizierten Tiere und Harrison, der dies Thema in neuerer Zeit bearbeitete, konnte bei Geflügel überhaupt keine Krankheitserscheinungen von der Trachea her auslösen, gleichviel, ob er subkutan, submukös infizierte, oder ob er die Kulturen auf die abgekratzte Trachea einrieb.

Das Auftreten von Lähmungen bei den mit Diphtheriebacillen infizierten Tieren haben zahlreiche Untersucher beobachtet. Löffler sah sie bei Taube und Huhn auftreten, Spronck ebenfalls bei Tauben. Er hält sie durch die Wirkung der Diphtheriebacillen verursacht. Demgegenüber stellen Kolisko & Paltauf fest, daß diese Lähmungen mit der postdiphtherischen Lähmung beim Menschen nicht identisch sind. Roux & Yersin sahen Lähmungen auftreten bei einem Kaninchen, das drei Wochen vorher in die Trachea infiziert worden war, ebenso sah sie Babes bei Kaninchen. Auch bei Meerschweinchen, die an chronischer Diphtherieinfektion zugrunde gehen, sind solche Lähmungen zu beobachten. Am sichersten sind sie bei Meerschwein-

chen zu beobachten, denen man Toxin und eine gerade lebensrettende Dosis Antitoxin gibt.

Außer den bisher beschriebenen Erscheinungen am experimentell mit Diphtherie infizierten Tier sind einige besondere Läsionen zu erwähnen, die durch anderen Infektionsmodus zustande kommen. F. Meyer verletzte bei Kaninchen die Herzklappen durch Einführen einer Sonde und infizierte danach die Tiere intravenös mit Diphtheriebacillen. An der verletzten Herzklappe entwickelte sich dann eine ulzeröse Endocarditis. Aus den Effloreszenzen der erkrankten Herzklappe konnten Diphtheriebacillen gezüchtet werden.

Abbott & Ghriskey beschrieben charakteristische Veränderungen am großen Netz, welche regelmäßig nur dann zu erzielen waren, wenn die Meerschweinchen in die Hoden geimpft wurden. Es handelt sich um winzig kleine, linsenförmige Herde, die sich in den peritonealen Teilen des Omentum nahe am freien Rand vorfinden und in denen sie Diphtheriebacillen nachweisen konnten.

Fritsche gelang es, Meerschweinchen zu infizieren, indem er auf die rasierte Bauchhaut Diphtheriereinkulturen oder diphtherisches Material einrieb.

In der älteren Literatur finden sich Angaben über die experimentelle Erzeugung von Membranen durch Infektion der verletzten Rachenschleimhaut bei Affen. Neuere Versuche von Burnet hatten das Ergebnis, daß von 17 Schimpansen 6 mit den Erscheinungen der Membranbildung erkrankten, wenn sie mit Diphtheriemembran infiziert wurden. Infektionsversuche mit Diphtheriereinkulturen mißlangen stets.

Bei intraperitonealer Infektion erliegen die Meerschweinchen nach etwas verlängerter Krankheitsdauer. Beim Sektionsbefund stehen die hämorrhagischen Erscheinungen im Bereich des Peritoneums im Vordergrund.

Kaninchen gehen an intravenöser Einverleibung kleiner Kulturmengen rasch zugrunde (Löffler, Roux & Yersin, Métin). Vgl. auch dazu den schon erwähnten Befund einer experimentellen Endocarditis von Meyer.

Wir haben kürzlich eine Reihe von Versuchen gemacht, die den Zweck hatten, zu untersuchen, ob die von P. Römer eingeführte Intrakutaninjektion, die er ursprünglich zum Nachweis kleinster Antitoxinmengen verwendete, zur Feststellung der Tierpathogenität brauchbar ist. Wir haben zum Unterschied von der Römerschen Methode, welcher nur mit Diphtheriegift enthaltenden toten Kulturen arbeitete, lebende Bacillen eingespritzt. Dabei war zu beobachten, daß bei Verwendung tierpathogener Diphtheriestämme dieselben Erscheinungen auftraten, die Römer beschrieb, daß dagegen andere Bakterienarten, z. B. Bacterium coli, keinerlei Reaktion gaben. Die Prüfung einer großen Zahl von Diphtheriestämmen, die im Subkutan-Tierversuch als virulent oder avirulent festgestellt worden waren, ergab, daß die lokale Reaktion bei intrakutaner Applikation parallel geht mit dem Befund bei subkutaner Injektion. Bei vollvirulenten Stämmen erhält man noch bei intrakutaner Injektion von $^1/_{100}$ bis $^1/_{1000}$ Normalöse 24-stündiger Diphtheriekultur auf Löffler-Serum in 0,1 ccm Flüssigkeit bereits nach 24 Stunden eine erhebliche Rötung und Schwellung der Injektionsstelle, nach 2 Tagen beginnende Nekrose, nach 3—4 Tagen eine deutliche Hautnekrose von 2—4 mm Durchmesser. Bei Injektion von $^1/_{100}$ Oese

virulenter Kultur ist die Nekrose wesentlich größer, bis zu 1 cm Durchmesser. Die Injektion von $^1/_{10}$ Oese Kultur in die Haut führt zu ausgedehnter Infiltration und Nekrotisierung der Partien um die Injektionsstelle, Schwellung der regionären Lymphdrüsen, nicht selten zum Tod der Tiere mit typischem Sektionsbefund. Einen Unterschied in der Wirkung von Diphtheriebacillen, die auf Serum oder auf Agar gezüchtet waren, sahen wir nicht.

Die strenge Spezifität der kutanen Reaktion ist nicht nur aus dem Versagen bei Verwendung anderer Kulturen, Bact. coli, diphtheroider Bacillen, zu entnehmen, sondern auch aus der Tatsache, daß die Reaktion bei gleichzeitiger Injektion von Antitoxin ausbleibt. An einigen unserer Versuche konnten wir folgende interessante Beobachtung machen: Einige Tiere, die mit fallenden Mengen, $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ und $^1/_{10\,000}$ Oese einer 24-stündigen Löffler-Kultur intrakutan gespritzt worden waren, bekamen die charakteristische Reaktion und gingen dann mit den Zeichen des Diphtheriegifttodes ein. Andere Tiere, die an drei Stellen mit $^1/_{10}$, $^1/_{100}$ und $^1/_{1000}$ Oese derselben Kultur intrakutan gespritzt worden waren, aber an einer vierten Stelle $^1/_{20}$ Oese + 0,05 $^1/_{50}$ Antitoxin 400-fach bekamen, blieben am Leben, so daß die Annahme erlaubt ist, daß selbst diese geringe Menge Antitoxin 0,4 I.E., genügten, um das Tier vor dem Tod zu schützen. Die kutane Reaktion blieb im übrigen die gleiche.

Die kutane Injektionsmethode kann nach unseren Erfahrungen an Stelle des subkutanen Tierversuchs treten, wenn für jeden zu prüfenden Stamm an einer Kontrollstelle die Kultur + Antitoxin eingespritzt wird. Der Vorteil dieser Methode ist der, daß es möglich ist, mehrere Stämme an demselben Tiere zu prüfen, da für jede Injektion nur eine kleine enthaarte Hautstelle nötig ist. Es läßt sich daher am Tiermaterial eine ganz erhebliche Ersparnis erzielen, die für Kliniken und kleinere Laboratorien recht wünschenswert sein dürfte.

Virulenz, Giftbildung, Endotoxin.

Um den Begriff der Virulenz des Diphtheriebacillus in irgendeiner Form festzulegen, besteht die Uebereinkunft, solche Stämme als vollvirulent zu bezeichnen, die nach subkutaner Injektion kleiner Mengen einer 24-stündigen Kultur in zuckerfreier Bouillon ein Meerschweinchen von 250 g innerhalb vier Tagen unter den typischen Symptomen und mit typischem Sektionsbefund töten. Hierzu ist zu erwähnen, daß zwischen der Schwere des Diphtheriefalles beim Menschen und der Virulenz beim Meerschweinchen nicht immer eine Parallele besteht. Es kommt ab und zu vor, daß Diphtheriebacillen, die aus ganz akuten, schweren Rachendiphtherien beim Menschen herausgezüchtet wurden, dem Meerschweinchen gegenüber nur mäßig virulent sind. Andererseits findet man nicht selten Stämme aus harmlos erscheinenden diphtherischen Anginen, die sich Meerschweinchen gegenüber hochgradig virulent erweisen.

Hieraus geht klar hervor, daß Menschenvirulenz und Tierpathogenität von Fall zu Fall sehr verschieden sein können, daß es also zweckmäßiger wäre, überhaupt nicht mehr den Ausdruck Virulenzprüfung für den Versuch am Meerschweinchen zu gebrauchen, sondern sich auf die Feststellung der Tierpathogenität zu beschränken.

Daß diese in den meisten Fällen es erlaubt, den morphologisch und kulturell untersuchten verdächtigen Bacillus als echten Löfflerschen Diphtheriebacillus zu erkennen, ist bereits erwähnt, und damit behält der Meerschweinchenversuch seine Bedeutung für die Diagnose des Diphtheriebacillus.

Auffallende Unterschiede in der Tiervirulenz, nicht nur der gesamten Species Bac. diphtheriae Löffler, sondern sogar eines und desselben Stammes sind von fast allen Forschern beobachtet worden. Besondere Schwierigkeiten machten dabei diejenigen Stämme, die als schwach virulent bezeichnet, einen gewissen Uebergang bilden sollen, zwischen den vollvirulenten und den völlig avirulenten (immer Tiervirulenz gemeint). Dahingehende Versuche schlugen häufig fehl, die Resultate wurden nicht einwandfrei, weil meistens die Versuchsbedingungen nicht übereinstimmten.

Dies ist leicht erklärlich, da beide im Tiervirulenzversuch in Beziehung gebrachten Komponenten, Diphtheriekultur und Versuchstier, labil sind, zumal die erstere. Kleine Unterschiede in der Reaktion der Kultur, in der Reichlichkeit des Wachstums lassen bei demselben Stamm ganz verschiedene Resultate zustande kommen. Daß andererseits auch die Meerschweinchen unter gewissen Umständen eine verschiedene Empfänglichkeit für die Diphtherieinfektion haben, wissen wir durch die Beobachtungen von Theobald Smith, Behring-Ehrlich, die Unterschiede beobachteten, je nachdem die Tiere im Institut gezüchtet oder angekauft waren und durch Anderson, der nachwies, daß toxinbehandelte weibliche Meerschweinchen ihren Jungen eine beträchtliche Immunität vererben.

Wenn auch die dahingehenden Versuche nicht immer übereinstimmen, so muß man doch annehmen, daß bei dem Diphtheriebacillus alle Grade von Tiervirulenz vorkommen können (Park). In den meisten Fällen jedoch fällt der Tierversuch entweder glatt positiv aus, das Tier stirbt innerhalb 4 Tagen oder es überlebt dauernd. Schwach virulente Stämme sind in solchen Fällen an den lokalen Erscheinungen, Infiltration, Exsudat zu erkennen, wenn Kontralltiere, die mit sicher avirulenten Stämmen oder mit durch Antitoxin neutralisierten Kulturen gespritzt werden und keine Erscheinungen zeigen.

Daß die im Tierversuch schwach virulenten echten Diphtheriestämme selten sind, zeigt eine Versuchsreihe von Graham-Smith. Er prüfte 113 Diphtheriestämme, die er von 117 Kranken und in ihrer Umgebung befindlichen Personen gewonnen hatte, auf Tierpathogenität. Er fand 87 davon vollvirulent, 25 ganz avirulent, ein einziger Stamm nur tötete das Tier nach 12 Tagen. Und dieser Stamm wuchs dauernd sehr schlecht in Nährbouillon. Zum Vergleich seien unsere, an anderer Stelle beschriebenen Tierversuche erwähnt.

Wir sind gewöhnt, nur zwischen für das Meerschweinchen vollvirulenten und avirulenten Stämmen zu unterscheiden, sind uns dabei aber wohl bewußt, daß z. B. ein Stamm, der, aus dem Rachen eines Bacillenträgers stammend, sich uns im Tierversuch avirulent darstellt, nachher Anlaß zu Neuinfektionen geben könnte. Bei einem Fall von akuter Nasendiphtherie sahen wir die Tierpathogenität mehrerer herausgezüchteter Stämme nicht gleichbleibend. Mehrere Wochen hindurch waren die Stämme nicht pathogen, dann wurde schließlich wieder ein solcher mit voller Pathogenität gefunden. Eine Prüfung

desselben Stammes, einen Tag, nachdem die betreffende Patientin auf Grund des mehrfach negativen Tierversuches aus dem Krankenhaus entlassen war, ergab ebenfalls volle Tierpathogenität. Derartige Schwankungen in der Tiervirulenz sind wohl von allen Autoren beobachtet worden, sie müssen zu einiger Vorsicht mahnen und davor warnen, das Ergebnis des Tierversuchs ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen.

Die Tatsache, daß im Blut und in den inneren Organen der an Diphtherieinfektion gestorbenen Tiere sich in Diphtheriebacillen nur relativ selten nachweisen lassen, viel mehr noch die Feststellung, daß die Diphtheriebacillen in dem Körper mit Ausnahme der Injektionsstelle sich bereits nach wenigen Stunden nicht mehr vermehren und dann verschwinden, zwingen zu der Annahme, daß die schweren Krankheitserscheinungen, denen wir die Versuchstiere erliegen sehen, auf die Wirkung eines spezifischen Bakteriengiftes zurückzuführen sind. Dieses Gift ist bereits von Löffler angenommen worden, der später aus Glyzerinextrakten von Diphtheriebacillen durch Alkoholfällung eine wasserlösliche, für Meerschweinchen giftige Substanz erhielt.

Den französischen Forschern Roux & Yersin jedoch gebührt das Verdienst, als erste ein bakterienfreies Gift erhalten und dieses durch Tierexperimente studiert zu haben. Ihre grundlegenden Untersuchungen über das Diphtheriegift waren der Ausgangspunkt für die weiteren erfolgreichen Arbeiten auf dem damals am Anfang seiner Entwickelung stehenden Gebiet der Serologie und enthalten fast alles, was wir über die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Diphtheriegiftes bis jetzt wissen. Roux & Yersin gelangten zu ihrem Diphtheriegift, indem sie Bouillonkulturen mehrere Wochen wachsen ließen und sie dann durch Porzellanfilter schickten. Von der so gewonnenen bakterienfreien Flüssigkeit genügten $^1/_8$ bis $^1/_{15}$ ccm, um ein Meerschweinchen in 30 Stunden zu töten. Die Erscheinungen, die die vergifteten Tiere darboten, entsprachen denen, die Löffler nach der Injektion seines Diphtheriebacillus beobachtet hatte. Die hauptsächlichsten Eigenschaften des Diphtheriegiftes: Thermolabilität, Schädigung durch das Licht wurden auch schon von ihnen festgestellt, ebenso die Tatsache, daß zur Giftbildung reichliche Luftzufuhr notwendig ist. Sie versuchten auch bereits, das Gift möglichst rein zu gewinnen, indem sie die giftigen Kulturen mit Calciumchlorid fraktioniert ausfällten. Wurde das Kalksalz so zugesetzt, daß nicht alles Gift auf einmal mitgerissen wurde, so erhielt man auf neuerlichen Zusatz giftigere Fraktionen, als wie die erste war. Kolisko & Paltauf kamen mit der Roux-Yersinschen Filtrationsmethode sehr bald danach auch zu dem Diphtheriegift, die Befunde von Löffler und von Roux & Yersin damit bestätigend.

Dieses erste Bakterientoxin wurde von zahlreichen Forschern studiert. Die Hauptrichtungen, nach denen gestrebt wurde, waren die Reindarstellung und Methoden zu finden, um die Giftbildung willkürlich zu beeinflussen. Die Versuche der Reindarstellung beginnen mit den Fällungsverfahren von Löffler und von Roux & Yersin.

Um es gleich vorweg zu nehmen: zu einem chemisch reinen Diphtheriegift sind wir bisher noch nicht gekommen, es dürfte sogar recht zweifelhaft sein, ob es gelingen wird, diesen komplizierten Körper zu isolieren.

C. Fränkel & Brieger kamen durch wiederholte Alkoholfällungen und durch Auflösen des Niederschlages im Wasser zu einem weißen Pulver. Dieses, in Wasser löslich, gab Eiweißreaktion. Da es sich für Tiere giftig erwies, wurde es von seinen Autoren als Toxalbumin angesprochen. Bei den weiteren Versuchen haben Wassermann & Proskauer diese Methode durch Hinzunahme der Dialyse vor der Fällung ergänzt, wodurch die Salze und Peptone entfernt wurden. Der Alkoholniederschlag wurde in Wasser aufgelöst und dann mit Ammoniumsulfat gefällt. Die Auflösung und Fällung mit Alkohol wurde mehrmals wiederholt. Es war so eine eiweißhaltige, nicht sehr giftige Substanz zu erreichen.

Die Zinkfällung Brieger & Boers brachte einen weiteren Fortschritt. Der Niederschlag von einer Fällung der Toxinlösung mit der doppelten Menge 1-proz. Chlorzinklösung wurde gewaschen und mit 3—6-proz. Ammoniumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Dann wurde der Niederschlag in Ammoniumphosphatlösung aufgelöst, wobei ein Teil Zinkphosphat ungelöst blieb. Dieser ungelöste Rest wurde auf einem gehärteten Filter gewaschen, das Filtrat mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der in Wasser lösliche Niederschlag, der mit Na_2SO_4 gefällt wurde, enthielt dann das Toxin in der Form eines unlöslichen Zinkdoppelsalzes. Brieger & Boer waren auf diese Weise zu einer toxischen Substanz gekommen, die keine chemische Eiweißreaktion mehr gab. Daraus schlossen sie, daß das Diphtherietoxin nicht zu den Eiweißsubstanzen gehört. Es war ihnen nicht möglich, diesen Körper chemisch zu definieren. Optisch war er inaktiv.

Madsen hält den Brieger & Boerschen Beweis der Nichteiweißnatur des Diphtherietoxins für nicht stichhaltig, da die physiologischen Reaktionen auf Eiweiß vielleicht doch noch einen Ausschlag geben könnten, wo die chemische Methode versagt hat.

In neuerer Zeit liegen zwei Versuche vor, das Diphtherietoxin möglichst rein und konzentriert zu gewinnen. Gessard & Loiseau wenden die gleiche Methode an, die sie zur Gewinnung von Diastasen vorgeschlagen haben. 200 ccm der toxinhaltigen Flüssigkeit aus einer 11-tägigen Kultur des amerikanischen Diphtheriebacillus Nr. 8 in Martinscher Bouillon werden versetzt mit 20 ccm einer $^1/_{10}$-Lösung von Chlorcalcium, dann unter beständigem Schütteln versetzt mit 30 ccm einer $^1/_{10}$-Lösung von Natriumphosphat, die in kleinen Portionen zugegeben wird. Der Niederschlag wird auf dem Filter mit ungefähr 300 ccm destilliertem Wasser gewaschen und zwar mehrmal und jedesmal abzentrifugiert, dann wird er in 60 ccm inaktiviertem Pferdeserum (eine Stunde auf 60^0 erhitzt) aufgenommen und 4 Tage lang unter öfterem Umschütteln auf Eis aufbewahrt. Dieses Serum wird dann abzentrifugiert und soll 20mal giftiger sein, als das ursprüngliche Gift. Heinemann hat festgestellt, daß Alkohol, Aceton und Säuren die Darstellung der Toxine ungünstig beinflussen. Er versetzt eine bestimmte Menge toxinhaltiger Flüssigkeit mit der doppelten Menge gesättigter Ammonsulfatlösung unter dauerndem Umrühren. Nach 24 Stunden werden der gelbbraune Schaum und der gleichfarbige Niederschlag abfiltriert und noch feucht in Kollodium- oder Pergamentsäckchen zum Dialysieren gebracht. Nach 5—6 Tagen wird das Dialysat wieder filtriert. Es resultiert eine klare, dunkelbraune Flüssigkeit, das konzentrierte Toxin.

Da es, wie schon erwähnt, bisher nicht gelungen ist, ein reines Diphtherietoxin zu erhalten, war man bestrebt, die Giftbildung möglichst zu steigern und willkürlich zu beeinflussen. Dahingehende Studien führten Roux & Yersin bereits zu der Erkenntnis, daß genügende Luftzufuhr von wesentlichem Einfluß ist. Auch fanden sie bereits die günstige Wirkung des Peptons, die später von Park & Williams genau untersucht wurde. Nach ihnen ist die beste Peptonmenge 2—4 Proz. Dean fand allerdings zwischen dem 2-proz. und dem 4 proz. Pepton keinen Unterschied. Daß auch die Art des Peptons von Wichtigkeit it, hat neuerdings Hida betont, der die Frage der Bedeutung der Peptone für die Diphtheriegiftbildung untersuchte. Er stellte fest, daß unter den Peptonbestandteilen die Deuteroalbumose am wichtigsten ist, dagegen Heteroalbumose, Protalbumose und Amphopepton von untergeordneter Bedeutung sind. Das Wittesche Pepton, welches gewöhnlich verwendet wird, besteht vorwiegend aus Albumose,

das Pepton Aschmann dagegen aus Amphopepton. Ehrlich und ebenso Madsen empfehlen das Chapoteaut-Pepton. Von großer Bedeutung war das Verfahren von Aronsohn, der Diphtheriebacillen zum häutchenartigen Wachstum brachte und die Hautbildner als die starken Giftproduzenten feststellte.

Die Reaktion des Nährmediums ist für die Giftbildung von großer Wichtigkeit. Spronck hat zuerst durch Untersuchung von drei Typen darauf hingewiesen, daß die Diphtheriekulturen sich in bezug auf die Reaktion sehr verschieden entwickeln können. Bei der Type A steht die Säurebildung im Vordergrund, das Wachstum sistiert, die Kultur wird nicht giftig.

Type B zeigt von Anfang an Neigung alkalisch zu werden, ohne jemals sauer gewesen zu sein. Die Kultur zeigt reichliches Wachstum, häufig mit Oberflächenhäutchen. Derartige Kulturen erfüllen alle Vorbedingungen zu einer starken Giftproduktion.

Bei Type C schlägt die anfänglich saure Reaktion in alkalische um, wobei dann das Wachstum üppiger wird. Wenn solche Kulturen auch nicht solche stark wirkenden Gifte, wie die der Type B liefern, so pflegen sie doch immerhin toxisch zu werden.

Spronck hat bereits die Erklärung für dieses Verhalten in dem verschiedenen Gehalt der Bouillon an Muskelzucker gefunden. Aus seinen Beobachtungen ergibt sich die Notwendigkeit, die Kulturen, die zur Giftgewinnung dienen sollen, vorher von ihrem Muskelzucker zu befreien.

Zu diesem Zweck hat L. Martin auf Anregung von Roux dem Fleischwasser Hefe zugesetzt und vergoren.

Wir erreichen unsere zuckerfreie Bouillon durch 2-tägiges Vergären des Fleischwassers nach Einsaat von Bact. coli, ein Verfahren, welches von Th. Smith angegeben wurde und allgemein erfolgreich verwendet wird.

Während Spronck das Fleisch solange lagern ließ, bis der Muskelzucker vergoren ist, was übrigens nicht regelmäßig geschieht, erhielt Nicolle giftige Kulturen bei Verwendung von Bouillon, die aus ganz frischem Fleisch hergestellt war.

Das einfachste Mittel das Nährmedium sicher und konstant alkalisch zu erhalten, ist die Zugabe kleiner Marmorstückchen, wie dies Ruete mit Erfolg macht.

Um starkwirkende Gifte zu erhalten, sind Spezialnährmedien in großer Zahl angegeben worden. Martins Bouillon enthält ein Pepton, das durch Autodigestion von Schweinemägen gewonnen wurde. Das Fleischwasser wurde, wie schon erwähnt, durch Hefe vergoren.

Dean empfiehlt ein Medium, welches folgendermaßen hergestellt wird: Das Fleisch, von den englischen Schlächtern als „silverside" bezeichnet, entstammt den Glutäalmuskeln. Wenn es nicht ganz frisch verarbeitet werden kann, bleibt es 7—12 Tage im Kühlraum, ohne zu frieren und ohne mit dem Eis in Berührung zu kommen. Das zur Herstellung von 10—20 Liter Bouillon notwendige Quantum Fleisch, 1 Pfund Fleisch auf einen Liter Trinkwasser, wird in der Hackmaschine zerkleinert. Das Fleischinfus wird in einem gewöhnlichen emaillierten Topf, leicht zugedeckt $1^1/_2$—2 Stunden langsam gekocht. Dann wird durch Schwedisches Filterpapier filtriert. Der Fleischsaft wird möglichst gründlich ausgepreßt. Dem Filtrat werden 2 Proz. Pepton Witte und 0,5 Proz. Kochsalz zugesetzt, dann eine Stunde bei 100° sterilisiert und filtriert. Dann wird das noch heiße Filtrat gegen Lackmus ausneutralisiert und durch Zugabe von 7 ccm Normalnatronlauge alkalisiert. Vor dem Einfüllen in die Kulturflaschen wird die Bouillon eine Stunde im strömenden Dampf gehalten und filtriert. Nach dem Einfüllen wird sie sterilisiert 20 Minuten lang im Dampf, dessen Temperatur bis zu 120° C steigen darf.

In neuerer Zeit hat Hida einen geeigneten Nährboden von der folgenden Zusammensetzung empfohlen: 500 g gehacktes Pferdefleisch, 40 g feingehackte Klettenwurzel (Archium lappa, Compositae) werden mit 1 Liter Wasser zwei Stunden gekocht, dann filtriert. Dem bläulichen Filtrat setzt man zu 20,0 Pepton

Witte, 5,0 Kochsalz. Unter Erwärmen auflösen. Neutralisieren auf Phenolphthalein, alkalisieren mit 6 ccm Normalalkalilösung. Um gute Toxine zu erhalten wird der Nährboden oberflächlich mit 1 Oese einer 1-tägigen Diphtheriekultur beschickt, dann 5 Tage bei 35°, 5 Tage bei 32° behütet. Die Giftigkeit solcher Kulturen soll eine derartige sein, daß durchschnittlich 0,001 ccm des Filtrates ein Meerschweinchen von 250 g töten. Nach HIDA bildet sich aus dem Inulin, das in den Muskeln der Compositae enthalten ist, ein Spaltungsprodukt, welches die Giftbildung fördert.

Wie weit dieser Nährboden einigermaßen gleichartige Gifte zu liefern imstande ist, ist noch nicht bekannt. Die anderen erwähnten Nährböden geben keine Sicherheit, denn die Giftbildung hängt hauptsächlich von dem Diphtheriestamm ab und wird, wie schon erwähnt, durch die verschiedensten äußeren Umstände beeinflußt.

Da ist es denn wichtig, den für die Giftbildung günstigsten Zeitpunkt zu kennen, d. h. die Zeit, nach welcher die Giftbildung ihren Höhepunkt erreicht hat. Da dieser Zeitpunkt wechseln kann zwischen 5—6 Tagen und 3—4 Wochen (MADSEN), so ist es empfehlenswert, immer eine ganze Reihe von Kulturen anzulegen und öfter Proben aus ihnen zu entnehmen. Gewisse Anhaltspunkte geben dann Hinweise, wo das beste Gift zu erwarten ist. So schließen z. B. saure Reaktion, sowie das Absterben der Kultur die Hoffnung auf ein gutes Gift aus.

Auf die Beobachtung von ROUX & YERSIN und von FUNCK hin, daß jene Fälle von Diphtherie besonders schwer waren, in denen neben den Diphtheriebacillen auch Streptokokken im Rachen gefunden wurden, wurde angenommen, daß durch diese Symbiose die Virulenz der Diphtheriebacillen gesteigert werden. Man erwartete daher eine größere Giftigkeit von Mischkulturen, die Diphtheriebacillen und Streptokokken enthielten. Während sich v. DUNGERN davon nicht überzeugen konnte, sah BERNHEIM reichlicheres Wachstum, HILBERT gesteigerte Giftproduktion. Auch GIBIER hielt derartige Mischkulturen für eine zweckmäßige Methode, hochgradig giftige Kulturen zu erhalten. Besonders wenn die Bouillon 12 oder 14 Stunden vor der Einsaat mit Diphtheriebacillen bereits mit Streptokokken beimpft worden war.

Eine Steigerung der Giftproduktion ließ sich in einzelnen Fällen durch Tierpassage erzielen. BURDACH schickte seine Kulturen durch Hunde, um sie virulenter zu machen. TRUMPP sah eine avirulente Kultur wieder virulent werden, nachdem er sie Meerschweinchen injiziert hatte, die mit untertödlichen Dosen von Diphtheriegift vorbehandelt waren. MARTIN züchtete die Diphtheriebacillen in Kollodiumsäckchen in der Kaninchenbauchhöhle und bemerkte darnach eine wesentliche Zunahme der Giftbildung.

Trotz aller dieser Versuche bleibt jeder, der ein wirksames Gift erzielen will, darauf angewiesen, unter vielen Kulturen zu wählen, seine Kulturen genau zu beobachten und dem Zufall etwas zu vertrauen, wie dies eine Erfahrung von TH. MADSEN sehr schön illustriert. Er erhielt von dem Park-Williams-Bacillus Nr. 8 in DEANS Bouillon in den ersten 8 Zubereitungen ein Gift, dessen tödliche Dosis 0,003—0,005 ccm betrug. Bei den nächsten Kulturen stieg die Giftigkeit bis zu einer tödlichen Dosis von 0,0015. Dann wurde die Giftbildung so schwach, daß 0,05 ccm gebraucht wurde, um ein Meerschweinchen zu töten. Nach vorübergehender guter Giftproduktion blieb er ungefähr ein Jahr lang fast ohne Gift. Als er durch einen an-

deren Stamm ersetzt werden sollte, fand sich in der letzten Kultur ein Gift, von dem 0,0005 ccm ein Meerschweinchen in vier Tagen töteten. Das dürfte das stärkste Gift sein, das jemals beobachtet wurde. Da der Nährboden der gleiche geblieben war, so muß man diese auffallende Variabilität in dem Bacillus selber suchen.

Ueber die Natur des Diphtheriegiftes läßt sich noch kein abschließendes Urteil fällen. Löffler hielt es ursprünglich für ein enzymähnliches Sekretionsprodukt. Gamaleia hielt es für ein Zerfallsprodukt der giftigen Bacillenleiber. Nach Brieger & Fränkel sollte es ein Toxalbumin sein, eine Anschauung, die durch Brieger & Boer modifiziert werden mußte, nachdem es ihnen gelungen war, eine giftige Substanz auszufällen, die keine Eiweißreaktion mehr gab. Dafür spricht auch das Resultat Guinochets, der in eiweißfreiem Harn Giftproduktion beobachtete. Auch Pröscher hat ein Verfahren angegeben, eiweißfreies Toxin herzustellen.

v. Behring weist darauf hin, daß dem Diphtheriegift das wesentlichste Merkmal der Fermente fehlt, nämlich die unbegrenzte Wirksamkeit auf beeinflußbare Substanzen, unabhängig von deren Menge.

Die Tatsache, daß das Diphtheriegift von den Bacillenleibern getrennt, seine Wirksamkeit ungeschwächt behält, spricht dafür, daß es seine Entstehung nicht allein dem Zerfall der Bacillenleiber verdankt, wenngleich auch die Leiber das Toxin enthalten.

Die Eigenschaften des Diphtheriegiftes sind ausführlich beobachtet worden, ebenso die Schädigungen, die es durch die verschiedensten Einflüsse erleidet. Das Diphtheriegift ist ein recht unbeständiger Körper, der sich eigentlich fortwährend ändert. Die Faktoren, denen dies zuzuschreiben ist, sind nicht bekannt. Das Diphtheriegift ist jedoch durch gewisse Maßnahmen zu konservieren und wirksam zu erhalten.

Bei Lichtabschluß, denn das Tageslicht schädigt das Diphtheriegift bereits nach einigen Tagen, ist es einige Monate konstant zu erhalten, wenn es nach dem Vorgehen von Ehrlich & Wassermann unter Toluol aufbewahrt wird. Die gifthaltige Bouillonkultur wird zuerst durch Papier filtriert und dann mit einer 1—2 cm hohen Schicht Toluol bedeckt. Zur Abtötung der Bakterien muß eine Woche lang täglich einmal gründlich durchgeschüttelt werden. Denselben Zweck erreicht man durch Zusatz von Phenol (0,5 Proz.) oder Trikresol (0,2—0,3 Proz.). Eine gewisse Abschwächung tritt jedoch nach der Herausnahme der Kultur aus dem Thermostaten immer ein. Die Abschwächung macht sich weniger bemerkbar, wenn das Gift in getrocknetem Zustand ist. Zu diesem Zweck wird es im Vakuum eingedampft oder durch Calciumphosphat gefällt*).

Das getrocknete Gift ist der Hitze gegenüber wesentlich widerstandsfähiger als das flüssige. Während das letztere nach Roux & Yersin durch eine Temperatur von 58—60° abgeschwächt wird, läßt sich das getrocknete Gift längere Zeit auf 70° erwärmen, verträgt eine Temperatur von 100° 20 Minuten lang ohne wesentliche Schädigung.

---

*) Ueber die grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs über die Toxoide und das Toxon des Diphtheriegiftes und die darauf basierenden Methoden der Titrierung kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Der elektrische Strom selber scheint das Diphtheriegift nicht zu beeinflussen, dagegen schädigen die Hypochloride, die nach MARMIERS Untersuchungen bei der Elektrolyse durch konstante Ströme entstehen, das Toxin, verwandeln es in Toxoide. Damit werden auch SMIRNOWS und KRÜGERS Befunde hinfällig, die glaubten, daß das Diphtheriegift unter der Einwirkung des konstanten elektrischen Stromes niederer Spannung in Substanzen umgewandelt werden, die antitoxisch wirkten. Die daran geknüpften Hoffnungen, ohne Tierkörper zu einem Antitoxin zu kommen, werden hinfällig durch die Feststellung MARMIERS, daß in SMIRNOWS Versuchen solche Mengen von Hypochloriden mit im Spiel waren, daß sie leicht ein Meerschweinchen gegen eine tödliche Dosis Toxin schützen konnten.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Diphtheriegift haben neuerdings CALCATERRA und GERHARTZ geprüft. CALCATERRA sah $3^1/_2$-stündige Röntgenbestrahlung des Giftes wirkungslos bleiben, dagegen glaubt GERHARTZ eine gewisse abschwächende Wirkung der Röntgenstrahlen festgestellt zu haben. Er infizierte Kaninchen subkutan mit Gift, das bis zu 30 Minuten der Bestrahlung ausgesetzt war. Die mit dem bestrahlten Gift behandelten Tiere lebten mehrere Stunden, einmal $3^1/_2$ Tage länger, als die Kontrolltiere. Diese Versuche wurden von MORGENROTH einer Kritik unterzogen, mit Hinweis darauf, daß die Ausschläge doch zu gering seien, um bindende Schlüsse zuzulassen.

Durch Anwesenheit von Säuren und Alkalien wird die Abschwächung sehr beschleunigt.

Nach v. BEHRING wirken die anorganischen Säuren zerstörend auf das Diphtheriegift. Eine 1-proz. Salzsäure ließ allerdings einen beträchtlichen Teil des Giftes unbeeinflußt. Durch 1-proz. Karbolsäure, ebenso durch andere Benzolderivate, durch Jodoform und Chloroform wird das Gift im Dunkeln nicht beeinflußt. Peroxyde und Oxydasen tierischer und pflanzlicher Herkunft inaktivieren das Gift nach SIEBERS Feststellung.

Durch Einwirkung der Pyocyanase soll das Gift nach STRUBBEL etwas abgeschwächt werden.

Auf das Versuchstier wirkt das von den Bacillen befreite Diphtheriegift in charakteristischer Weise ein. Nach Injektion tödlicher Dosen beginnt die sichtbare Wirkung nicht sofort, sondern es verstreicht eine gewisse Inkubationszeit. Diese kann vermindert werden, wenn übermäßig große Dosen gegeben werden, ganz verschwindet sie nie. Beim diphtherievergifteten Meerschweinchen beträgt sie im Minimum 8—12 Stunden. Es lassen sich jedoch bereits innerhalb dieser Zeit Veränderungen des Zustandes der Tiere nachweisen. So kann man nach MINNE bereits eine Stunde nach der Injektion eine Erhöhung der Körpertemperatur beobachten. Sie nimmt bis etwa zur sechsten Stunde zu, wird aber dann durch eine Temperaturverminderung abgelöst, die bis zum Tod bestehen bleibt und häufig mehrere Grad unter der normalen Temperatur beträgt. Die an der Injektionsstelle sich entwickelnden Erscheinungen entsprechen denjenigen nach Injektion lebender, virulenter Diphtheriebacillen: Oedematöse Schwellung der Umgebung der Injektionsstelle von verschiedenem Umfang. Im weiteren Verlauf der Vergiftung entwickelt sich im Anschluß daran nicht selten eine Nekrose der Haut, auch kann Haarausfall auftreten. Der Tod tritt in derselben Zeit ein, wie nach Injektion lebender Bacillen. Mit den zunehmenden Erscheinungen geht immer eine beträchtliche Gewichtsabnahme einher. Wurden untertödliche Dosen injiziert, so kommt es nicht selten zu Lähmungen, die an den Hinterbeinen beginnen, dann aufsteigen, die Vorderbeine und die Bewegungen des Thorax und des Zwerchfells beeinflussen und Tod durch Ersticken verursachen können. Diese

Lähmungen, von Ransom, Dreyer & Madsen und Dean besonders beobachtet, treten, wenn überhaupt, meistens zwischen dem 15. und dem 30. Tage auf.

Die inneren Organe zeigen das Bild allgemeiner Hyperämie, besonders die charakteristischen Blutungen in die Nebennieren, Blutungen in die Magen- und Darmschleimhaut, die schon früher erwähnten Magengeschwüre, kurz dasselbe Bild, das wir nach Injektion lebender Bacillen zu sehen gewöhnt sind. Sie liefern den Beweis, daß der Diphtheriebacillus auf den Körper des Versuchstieres durch sein Gift wirkt.

Besonderer Erwähnung bedürfen die Erscheinungen, die das Diphtheriegift an dem Blutgefäßsystem und an dem Nervensystem bewirkt; denn von hier aus können wichtige Beziehungen zur Pathologie und zum Verlauf der Diphtherie beim Menschen gewonnen werden. An dem diphtherievergifteten Tiere ist immer eine deutliche Blutdrucksenkung zu beobachten, die 24—30 Stunden nach der Injektion einsetzt und bis zum Tode weiter fortschreitet. Diese Blutdrucksenkung, die früher schon Romberg, Pässler, v. Steyskal, dann Rolly am Tier beobachtet hatten, wurde neuerdings durch F. Meyer bestätigt, der bei seinen Versuchen des weiteren feststellte, daß sie durch Injektion von Diphtherieantitoxin zu beeinflussen, wenn zwischen der Gift- und der Antitoxininjektion eine nicht zu lange Zeit verstreicht, sogar ganz zu vermeiden ist. Während Romberg, Pässler, Gottlieb und Rolly den Standpunkt vertraten, daß als Ursache eine Lähmung der Gefäßzentren anzusprechen sei, sieht sie v. Steyskal in einer direkten, primären Schädigung des Herzmuskels. Diese Ansicht läßt sich wohl verstehen, nachdem neuerdings anatomische Schädigungen des Herzmuskels nachgewiesen werden konnten. So fand Dean bei einigen plötzlichen Todesfällen von Meerschweinchen, die anscheinend die Diphtherievergiftung überstanden hatten, als einzige krankhafte Veränderung ausgedehnte fettige Degeneration des Herzmuskels. Neuere Versuche von Chevalier & Clerc prüften die Giftwirkung auf das isolierte Kaninchenherz. Nach 5 Minuten sahen sie den Herzschlag beschleunigt, den Tonus und die Stärke der Kontraktion abnehmend. Tod nach 24 Minuten. Auf die Herzmuskelfaser wirkt das Gift paralytisch.

Daß das Diphtheriegift auf das Nervensystem in bestimmter Art einwirkt, geht schon aus der Entstehung der bereits erwähnten Spätlähmungen hervor. In welcher Weise jedoch die Schädigung vor sich geht, ob in Gestalt einer ascendierenden Neuritis, wie dies F. Meyer und weiterhin Babonneix annehmen, oder durch primäre Schädigung des Zentralnervensystems, läßt sich bisher nicht entscheiden. Die besondere Avidität des Diphtheriegiftes zu den Nervenzellen erhellt jedoch schon aus der Feststellung von Roux & Borrel, daß das Diphtheriegift nach intracerebraler Injektion schneller und in kleineren Dosen tödlich wirkt, als nach subkutaner Injektion. Dean hat festgestellt, daß ein Diphtheriegift, welches bei subkutaner Injektion von $^1/_{300}$ ccm tötete, bei intracerebraler Injektion von $^1/_{2000}$ ccm typische Lähmungen verursachte. Hier ist auch eine Beobachtung von Laroche & Grigaut aus neuester Zeit zu erwähnen. Sie fanden, daß das Diphtheriegift durch normale Nervensubstanz und durch deren phosphorhaltige Lipoide energisch fixiert wird, also durch Lecithin, Cephalin, dagegen nicht durch die nicht phosphorhaltigen,

z. B. Cerebrin. Das an die Nervensubstanz fixierte Gift kann durch Antitoxin ebenso wie das freie Gift neutralisiert werden. Die Versuche entsprechen den DÖNITZschen, der die rasche Bindung des Giftes an die Organzellen feststellte, jedoch handelt es sich bei dem Diphtheriegift nicht um eine Neutralisation durch die normale Nervensubstanz wie sie in den Versuchen von WASSERMANN & TAKAKI für das Tetanustoxin nachgewiesen wurde.

Einige neuere Angaben beschäftigen sich mit der Wirkung des Diphtheriegiftes auf einzelne Organe. TSCHIRKOWSKY sah nach Einbringen von Diphtheriegift in die Bindehaut bei Kaninchen eine spezifische Conjunctivitis entstehen. DEAN studierte die Wirkung auf das Blut. Er sah auch, wie vor ihm schon KUCHARZEWSKY, PARIS & SALOMON, L. G. SIMON nach der Injektion bei Kaninchen Leukocytose auftreten, und zwar mit vorwiegender Beteiligung der polymorphkernigen. Gleichzeitige Injektion einer schützenden Dosis Antitoxin verhindert sie. Verstreicht zwischen Gift- und Antitoxininjektion eine längere Zeit, dann wird die Leukocytose nicht mehr beeinflußt. SCHÜRMANN brachte Glimmerplättchen, deren Spalten mit Diphtheriegift angefüllt waren, in die vordere Augenkammer. Wurden nach längerer Zeit die in die Spalten eingedrungenen Leukocyten untersucht, so sah man bei ihnen durch die Giftwirkung eine Zersplitterung und kleinkörnigen Zerfall der Kerne auftreten. Auch die Blutplättchen werden nach SAWTSCHENKO-MAKENKO beeinflußt, ihre Zahl nimmt nach der Giftinjektion ab, in der Rekonvaleszenz steigt sie wieder. Bei tödlich verlaufender Vergiftung bleibt die Verminderung bestehen.

Durch gleichzeitige subkutane Injektion von $^1/_{100}$ Diphtheriegift und Adrenalin haben BONNAMOUR & THÉVENOT bei Kaninchen atheromatöse Veränderungen der Aorta erzielt, die durch toxische oder durch vasomotorische Einwirkung erklärt werden könnten. Ueber die starken, die Haut und die Nerven betreffenden Wirkungen von Subkutaneinspritzungen von Diphtheriebacillentoxin beim Menschen berichtete BINGEL. Nur ganz kleine Dosen dürfen gefahrlos eingespritzt werden (E. NEISSER & KAHNERT).

Nachdem bisher die Diphtheriegiftwirkung nach subkutaner, intravenöser, intraperitonealer und intracerebraler Applikation geschildert wurde, ist noch die Wirkung von der Haut aus zu erwähnen. Daß nach der Injektion untertödlicher Dosen oder schwachvirulenter Kulturen Hautnekrosen auftreten, ist schon lange bekannt. Das Verdienst P. RÖMERS ist es, durch Einführung der intrakutanen Diphtheriegiftinjektion eine Methode geschaffen zu haben, mit Hülfe derer es gelingt, minimale Mengen nachzuweisen, welche nach den üblichen Methoden keine Wirkung mehr erkennen lassen. Nach Injektion von 0,1 ccm einer Diphtheriegiftverdünnung in die Bauchhaut des Meerschweinchens zeigt sich bereits nach 24 Stunden eine Schwellung der Injektionsstelle, die nach 2 oder 3 Tagen durch eine deutliche Hautnekrose ersetzt wird. Diese Methode erlaubt es, $^1/_{200}$—$^1/_{500}$ der bei subkutaner Injektion tödlichen Minimaldosis sicher nachzuweisen. Bei einem ähnlichen Infektionsmodus erzielten NOVOTNY & SCHICK gleichzeitig eine spezifische Reaktion nach Aufbringen von im Vakuum eingeengtem Diphtheriegift auf die Haut nach einer oberflächlichen Verletzung.

Einige Kenntnisse über Veränderungen der biochemischen Leistung von Organzellen unter dem Einfluß des Diphtheriegiftes hat die neuere Literatur gebracht. Hess & Saxl fanden, daß beim Zusammenbringen von Organzellen frisch getöteter Kaninchen mit Diphtheriegift zuerst eine Hemmung der Autolyse, dann eine starke Beschleunigung auftritt. Barlocco hat in zwei neuen Arbeiten die Frage weiter geprüft. Er stellt fest, daß stark verdünnte Toxinlösungen eine Hemmung des proteolytischen Fermentes zu bewirken scheinen, daß aber konzentriertere Lösungen eine Steigerung dieser Tätigkeit bewirken. Er hat auch die Wirkung des Diphtheriegiftes auf die Lipolyse studiert und gefunden, daß dieses selber auf neutrales Oel nicht lipolytisch wirkt, daß er aber das lipolytische Vermögen tierischer Organe stets verstärkt, bzw. reaktiviert. Pitini hat das Oxydations- und Reduktionsvermögen normaler und vergifteter Organe untersucht und gefunden, daß das Oxydationsvermögen durch das Diphtheriegift vermindert wird.

Das Schicksal des Diphtheriegiftes in dem Tierkörper ist verschieden, je nachdem es sich um ein für die Diphtherievergiftung empfängliches oder um ein refraktäres Tier handelt. Bei dem ersteren verschwindet das Gift nach intravenöser Injektion sehr schnell aus dem Blut und wird von den Organzellen gebunden. In den Organen kann es nach Connio nachgewiesen werden am meisten in den Nebennieren. Dagegen ist es in der Regel nicht gelungen, es im Urin oder im Darm nachzuweisen (Bomstein, Goldberg). Cobbett & Kanthack fanden es allerdings einmal im Urin, aber in diesem Falle scheint der Organismus überschwemmt gewesen zu sein. Bei dem refraktären Tier kreist das Toxin lange Zeit im Blut, weil die Organe keine Rezeptoren dafür aufweisen, es gibt also auch nicht Anlaß zu einer spezifischen Antikörperbildung. Derartige Versuche, die von Metschnikoff mit Tetanustoxin bei einer Schildkrötenart gemacht wurden, dürfen auch für das sehr ähnliche Diphtheriegift verwertet werden.

Daß die von dem bisher beschriebenen löslichen Gift befreiten Diphtheriebacillenleiber noch eine gewisse Giftwirkung aufweisen, wissen wir durch die Versuche Cruveilhiers im Rouxschen Laboratorium. Er hat die Diphtheriebacillen von jungen Kulturen des amerikanischen Diphtheriebacillus 15—10 Minuten auf 100—105^0 erhitzt, um jede Toxinwirkung auszuschalten und dann Meerschweinchen subkutan, intraperitoneal und intracerebral eingespritzt. Nur bei dem letztgenannten Modus konnten gleichmäßige Resultate erzielt werden, die es erlaubten, festzustellen, daß von der verwendeten Bouillonaufschwemmung $^1/_4$ ccm genügte, um Meerschweinchen von 250 bis 400 g in weniger als 24 Stunden zu töten. Nach 5—6 Stunden beobachtete er motorische Störungen, vorwiegend Kontraktionen, die nach einiger Zeit wieder verschwanden. Die Temperatur stieg an. Der Sektionsbefund ergab einige Male parenchymatöse Nephritis mit dem Bild der großen weißen Niere, aber nie den für das lösliche Diphtheriegift typischen Befund. Das Diphtherieantitoxin übte keinerlei Schutzwirkung aus. Pachioni & Bini haben ähnliche Resultate gewonnen, wenn sie bei Kaninchen Extrakte von abgetöteten Diphtheriebacillen, die durch Zerreiben mit Natriumkarbonat und Karbolsäurelösungen hergestellt waren, in den Rückenmarkkanal einspritzten. Sie sahen dann Paralysen mit tödlichem Ausgang auftreten. Auch sie schließen aus ihren Versuchen, daß die Leiber der Diphtheriebacillen eine Giftwirkung ausüben, wenigstens wenn sie direkt an das Zentralnervensystem gebracht werden. Aviraguet, Bloch-Michel & Dorlencourt haben die Endotoxine er-

halten durch Abfiltrieren, Zerreiben und Trocknen von 15-tägigen Bouillonkulturen, die stark erhitzt worden waren. Die Trockensubstanz, die unter Lichtabschluß aufbewahrt wurde, war für Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion sehr giftig. 0,05 g genügten, um ein Meerschweinchen zu töten. Der Tod tritt nach 6 bis 10 Tagen ein. Der Sektionsbefund ergab: Lebernekrose, Nephritis parenchymatosa, Infiltration der Milz, unbedeutende Hämorrhagien der Nebennieren.

In neuester Zeit hat Cruveilhier ein gegenüber den Endotoxinen schwach wirksames Serum erhalten. Um dies zu erreichen, verwendete er die von Besredka eingeführte Methode der Präventivinjektion. Er gab erst eine kleine Menge von Bacillen intraperitoneal und bald darauf kolossale Mengen intravenös. Da die Tiere sich im Zustand der Antianaphylaxie befanden, vertrugen sie diese Bakterienmassen glatt. Als Versuchstier wurde die Ziege benutzt.

Fundstellen des Diphtheriebacillus im menschlichen Körper und in der Außenwelt.

Wir wissen schon durch Löfflers grundlegende Untersuchungen, daß der Diphtheriebacillus in dem diphtherisch erkrankten Körper nicht absolut regelmäßig, aber doch überwiegend häufig gefunden wird. Löffler selber fand die Stäbchen bei 10 klinisch einwandfreien Rachendiphtherien regelmäßig innerhalb der ersten 24 Stunden der Erkrankung. Mit dem Anwachsen des Materiales stellten sich einzelne Versager ein, die, ursprünglich gegen die ätiologische Bedeutung des Diphtheriebacillus ins Feld geführt, uns heute auf Grund der wesentlich vermehrten Erfahrung nicht mehr unverständlich erscheinen. Die Besprechung der bakteriologischen Diagnose wird Gelegenheit geben, hierauf zurückzukommen.

Wir beschränken uns hier darauf, zu betonen, daß alle Nachuntersucher, vor allem Roux & Yersin, Marignac, Kolisko & Paltauf, Brieger & Fränkel, Escherich, Zarniko, Ortmann, Spronck usw. die Erfahrungen Löfflers bestätigten, indem sie den Diphtheriebacillus in den diphtherischen Belägen aus Rachen, Nase und Kehlkopf entweder regelmäßig fanden, wenn das klinische Bild der Diphtherie unverkennbar war, oder ihn nur in vereinzelten Fällen vermißten.

Einen anderen Weg als die rein zahlenmäßige Feststellung des Befundes von Diphtheriebacillen schlugen M. Neisser & Heymann mit ihrer Fragebogenstatistik ein. Sie ließen sich von den Aerzten, die diphtherieverdächtiges Material einschickten, Aufschluß geben darüber, ob

1) die fragliche Erkrankung in irgendwelchen Beziehungen stand zu einer ähnlichen Erkrankung bei einem anderen Kind,

2) ob der lokale Prozeß die Neigung zum Fortschreiten zeigt,

3) ob nach den Erkrankungen sich Komplikationen, vor allem Lähmungen und Nephritis gezeigt haben,

4) ob der Exitus eingetreten ist.

Aus der Statistik ergab sich, daß bei jenen Fällen, in denen Diphtheriebacillen gefunden worden waren, 3—4mal öfter einer dieser vier Punkte bejaht wurde, als in den Fällen, bei denen Diphtherie-

bacillen nicht gefunden worden waren. Aehnliche Unterschiede im Verlaufe der Erkrankungen mit Diphtheriebacillen und ohne Diphtheriebacillen hatte bereits Escherich (1893) mitgeteilt. Für die ätiologische Bedeutung des Löfflerschen Bacillus sind diese Tatsachen von nicht geringer Wichtigkeit.

Bei der Betrachtung eines großen Materiales, wie es mittlerweile gesammelt werden konnte, ergibt sich nach einer Zusammenstellung bei Graham-Smith, daß bei 30000 klinisch sichergestellten Fällen in 71 Proz. die Diphtheriebacillen nachgewiesen werden konnten. Diese Zahl ist nicht die günstigste, sie weicht jedoch nicht wesentlich von den Zahlen anderer Beobachter ab. Aus neuerer Zeit ist hier das Material Schellers erwähnenswert. Von 728 Fällen, die vom 1. September 1903 bis 31. August 1904 mit der bestimmten Diagnose Diphtherie in Behandlung kamen, ergaben 70 Proz. bakteriologisch einen positiven Befund. Eine große Zahl der nicht bakteriologisch bestätigten Fälle ergab durch den weiteren Verlauf Zweifel an der klinischen Diagnose, wodurch das Verhältnis der Uebereinstimmung zwischen klinischem und bakteriologischem Befund noch wesentlich verbessert wird. In der Baginskyschen Kinderklinik wurden nach Sommerfeld bei 4000 Diphtherieerkrankungen regelmäßig die Bacillen nachgewiesen.

Der Diphtheriebacillus findet sich bei den an Diphtherie erkrankten Menschen in der Regel am Ort des lokalen Krankheitsherdes. In der unter seinem Einfluß entstandenen Membran findet er sich regelmäßig und mit Vorliebe in den tieferen Partien, wie Schnittpräparate durch derartige Membranen überzeugend dartun. In diesen tieferen Schichten ist er meistens konkurrenzlos, während auf der Oberfläche der Membran zahllose andere Bakterienarten, zumal bei geschwürigem Zerfall, die Bedingungen für seine Existenz wesentlich beeinträchtigen. Negative bakteriologische Untersuchungsergebnisse bei sicher bestehender Diphtherie erklären sich nicht zu selten dadurch, daß die vielleicht nur noch spärlich vorhandenen Diphtheriebacillen von anderen Keimen überwuchert, ihre Wachstumsenergie eingebüßt haben.

Daß der Diphtheriebacillus sich im wesentlichen auf die Membran beschränkt, erhellt daraus, daß der Nachweis der Bacillen manchmal erschwert wird, wenn der Abstrich nicht von der erkrankten Partie gemacht wird, z. B. bei Rachendiphtherie nicht von den Belägen, sondern von der Wangenschleimhaut oder dem etwa belagfreien Gaumen. Allerdings ist er auch unter der Zunge und an anderen Stellen der Mundhöhle gefunden worden, was bei der leichten Verschleppbarkeit nicht verwunderlich erscheint (M. Neisser). Bei reiner Kehlkopfdiphtherie mißlingt daher der Nachweis der Bacillen gelegentlich in dem Rachenabstrich, während ein Stückchen ausgehusteter Membran oder ein Abstrich aus einer Tracheotomiewunde die Diagnose sicherzustellen erlaubt.

Der häufigste Sitz des diphtherischen Prozesses auf den Gaumenmandeln oder im Rachen weist darauf hin, daß ein Ueberwandern der Bacillen nach benachbarten Kopfteilen nicht selten vorkommen wird. Und zwar muß dieses nicht notwendigerweie nur beim Umsichgreifen der Beläge geschehen, sondern es können die Bacillen auch auf mannigfaltige Weise verschleppt werden und zu Membranbildung an dem Ort ihrer neuen Ansiedelung führen. Vom Rachen aus ist so die

Infektion des Nasen-Rachenraumes und des Mittelohres leicht erklärlich. Kommt sie zustande, so finden sich die Bacillen in den entsprechenden Belägen. Die Verschleppung nach entfernteren Körpergegenden, nach den Conjunctiven, nach der Vulva, ebenso die Entstehung von Wund- und Hautdiphtherie ist bei der Wertung des Diphtheriebacillus als Krankheitserreger und näherer Anführung des so entstehenden klinischen Bildes zu besprechen. Alle derartigen Affektionen sind eben durch die Anwesenheit des Diphtheriebacillus charakterisiert und häufig nur durch seinen Nachweis richtig zu deuten.

Eine Frage von großer Bedeutung ist die nach dem Schicksal der Diphtheriebacillen im menschlichen Körper. Bleiben die Bacillen am Ort der klinisch erkennbaren Affektion? Gelangen sie in die inneren Organe, ins strömende Blut? Wie lange bleiben sie nach Abklingen der klinischen Erscheinungen noch nachweisbar?

Sämtliche Untersuchungen, die bisher über die Verteilung der Diphtheriebacillen im menschlichen Körper angestellt wurden, lassen erkennen, daß diese um so seltener angetroffen werden, je weiter das betreffende Organ von dem Ort der ersten Ansiedelung der Diphtheriebacillen, d. h. von dem Rachen, der ja überwiegend zuerst befallen wird, entfernt ist. Man findet manchmal die Bacillen in den cervicalen Lymphdrüsen, wohin sie vom Rachen aus gelangen, oder in den Bronchialdrüsen. In den Organen selber scheinen sie nicht selten zu sein. Mallory stellt folgende Reihenfolge der Organe auf, je nach der Häufigkeit des positiven Diphtheriebacillenbefundes: Leber, Niere, Milz, Herzblut und sehr selten Gehirn. Bei ihm ist eine sehr ausführliche Literaturzusammenstellung, zumal der früheren Literatur, zu finden. Einige von den weiter zurückliegenden Befunden seien hier erwähnt. Auch aus ihnen darf geschlossen werden, daß das Eindringen der Diphtheriebacillen in die inneren Organe durchaus nicht als Regel angesehen werden darf. Frosch fand allerdgings im Gegensatz zu der von Löffler vertretenen Ansicht bei 10 Diphtherieleichen, deren Organe er mikroskopisch untersuchte, im Blut, im Gehirn, in Lunge, Leber, Milz und Nieren, in den Cervical- und Bronchialdrüsen, in der Pleura- und Pericardialflüssigkeit Bakterien, die er für Diphtheriebacillen hielt. Kutscher bestätigte diese mikroskopischen Befunde Froschs und ergänzte sie durch den Nachweis von Diphtheriebacillen in den Lungen mehrerer Diphtherieleichen. Er prüfte die von ihm gefundenen Bakterien kulturell und fand außerdem bei diesen Stämmen eine sehr große Giftigkeit für Meerschweinchen. Da der Sektionsbefund bei den Versuchstieren nicht mitgeteilt ist, auch keine Kontrolltiere mit Antitoxin erwähnt werden, so bleibt immer noch ein gewisser Zweifel bestehen, ob es sich tatsächlich immer um virulente Diphtheriebacillen gehandelt hat. In letzter Zeit hat Reye eine weitere Bestätigung hierfür geliefert, indem er die Diphtheriebacillen nicht selten in den Lungen fand. Und zwar nicht nur bei bestehender Erkrankung, sondern auch dann, wenn die Diphtherie bereits abgelaufen war. Bei einem Säugling mit abgelaufener Nasendiphtherie fanden wir Diphtheriebacillen in bronchopneumonischen Herden. Der Tierversuch war positiv.

Nowak hat bei 22 Diphtherieleichen das Herzblut untersucht. Er fand 21mal Streptokokken im Blut, 9mal mit Diphtheriebacillen zusammen, einmal mit Diphtheriebacillen und Staphylokokken.

Das Uebertreten der Diphtheriebacillen ins Blut, sei es des Lebenden, sei es nach dem Tod, kann nicht bestritten werden, wenn es auch nicht häufig zu sein scheint. Roosen-Runge erwähnt einen solchen Befund, der im Anschluß an eine Pneumonie mit Pleuritis erhoben wurde. In diesem Fall wurden aus dem Blut intra vitam und aus dem Herzblut der Leiche Bacillen mit Doppelfärbung und Säurebildung gefunden, die aber ganz avirulent waren. Sie ließen also ein wichtiges Merkmal ihrer Identität vermissen.

Strauch betont, daß der Nachweis der Diphtheriebacillen im Leichenblut nur äußerst selten gelinge. Aehnlich sind auch Bonhoffs Befunde zu verstehen. Er hatte allerdings unter 314 Fällen 13mal im Herzblut der Leiche virulente Diphtheriebacillen gefunden. Aber nur einmal fand er sie allein, in allen übrigen Fällen waren sie mit anderen Keimen zusammen nachweisbar.

Die Diphtherien, von denen diese Stämme gewonnen wurden, hatten unter sehr schweren „septischen" Erscheinungen zum Tode geführt. Leede fand die Diphtheriebacillen unter 18 Fällen einmal im strömenden Blut. Die Entnahme war am 6. Krankheitstage und 9 Tage vor dem Exitus gemacht worden. Neben den Diphtheriebacillen wuchsen Streptokokken, die ersteren nur in der Bouillonkultur. Im Blut der Leiche fanden sich nur noch die Streptokokken. Eine Virulenzprüfung dieser Bacillen wurde augenscheinlich nicht gemacht. Im übrigen fand er in 62 Blutproben von Diphtherieleichen 4mal Diphtheriebacillen mit Streptokokken zusammen. Auch in allen diesen Fällen handelte es sich um Diphtherien schwerster Form. Neuestens gibt Jacobsthal (6. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1912) an, durch ein besonderes Verfahren im Leichenblut fast stets, im strömenden Blut öfters die Diphtheriebacillen gefunden zu haben. Aber sie waren avirulent. Conradi & Bierast (Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 34) fanden Diphtheriebacillen im Urin zahlreicher Diphtheriekranker. Koch, der hier diese Befunde nachprüfte, fand sie viel seltener und nur bei wenigen Fällen von schwerster Diphtherie, die zum Tod führte.

Diphtheriebacillen in Ventrikeln und Gehirn sind, wie schon erwähnt, nur sehr selten gefunden worden. Dagegen hat sie Bonhoff unter 17 untersuchten Fällen 9mal im Liquor cerebrospinalis von Diphtherieleichen gefunden. Es handelte sich um Kranke, die entschieden cerebrale Symptome aufwiesen. Sie waren meist unruhige, benommene Patienten. Bei 6 von ihnen bestand schwere Nasendiphtherie. Bonhoff denkt daher an ein Einwandern der Bacillen durch die Lamina cribosa, in der Art, wie es v. Westenhöffer für die Meningokokken annahm. Nachdem aber diese letztere Ansicht durch neue Obduktionsbefunde stark erschüttert worden ist, vielmehr der Blutweg der wahrscheinlichere ist, müßten für ein Eindringen von Diphtheriebacillen in die Schädelhöhle durch das Siebbein erst noch beweisende Tatsachen festgestellt werden.

Zusammenfassend kann betont werden, daß die Diphtheriebacillen am Ort der lokalen Krankheitserscheinungen nur äußerst selten vermißt werden, bei öfterer Untersuchung in allen Fällen gefunden werden. In die inneren Organe dringen sie nicht häufig ein. Das Auftreten im strömenden Blut ist nicht als Ausdruck einer Sepsis aufzufassen, sondern als vorübergehende Bakteriämie. Die Diphtheriebacillen werden bei einem kleinen Bruchteil der Diphtherieleichen

im Blut gefunden, selten allein, in den meisten Fällen in Gemeinschaft mit Streptokokken, weniger häufig mit Staphylokokken. Es handelt sich dabei nicht um Diphtheriesepsis, die natürlich mit dem klinischen Bilde der „septischen Diphtherie" nichts zu tun hat, sondern wahrscheinlich um agonales oder auch postmortales Einwandern in die ihrer natürlichen Bakterizidie beraubte Blutmasse.

Von wesentlich größerer praktischer Bedeutung ist die Frage nach der Persistenz der Diphtheriebacillen im Rachen des Rekonvaleszenten.

Es war schon Löffler bekannt, daß mit dem Abheilen der Krankheit nicht immer ein Verschwinden der Diphtheriebacillen einhergehen muß. Und die Zeit seit Einführung der antitoxischen Behandlungsweise hat darüber ein reichhaltiges und sehr lehrreiches Material hervorgebracht. Es ergibt sich daraus, daß klinisch Geheilte noch infektionstüchtige Diphtheriebacillen beherbergen können, daß damit die Wege, auf denen die Diphtherie weiter verschleppt wird, unter Umständen nur unter sehr großen Schwierigkeiten festgestellt werden können.

Bei nicht kompliziertem Verlauf der Diphtherieerkrankung verschwinden die Bacillen bei dem größten Teil der Patienten in der 2. bis 3. Woche nach Ausbruch der Krankheitserscheinungen, und zwar bei 70—80 Proz. Ganz genaue Zahlen lassen sich nicht ermitteln, da die verschiedenen Autoren von ganz verschiedenen Zeitpunkten an gerechnet haben. Welch und Prip rechnen vom Schwinden der Beläge an, Scheller vom Beginn der Erkrankung an, Silberschmidt in einer älteren Arbeit vom Tage der ersten Seruminjektion an.

Roux & Yersin wiesen die Bacillen 3, 11 und 14 Tage nach dem Verschwinden der Beläge nach. Tobiesen fand zwischen dem 10. und 31. Tag 4mal die Bacillen vorhanden, 3mal waren sie verschwunden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt Silberschmidt, der 28mal positives und 21mal negatives Ergebnis hatte.

An reicherem Material wurde diese Frage vorwiegend von Welch, Glücksmann, Prip, Scheller und Sauerbeck studiert. Alle diese Autoren kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die Diphtheriebacillen sich monatelang virulent im Rachen des Rekonvaleszenten vorfinden können. Einige Tabellen mögen erläutern, in welcher Weise sich das Verschwinden der Bacillen abspielt.

Aus Welchs Statistik über 752 Fälle ist zu entnehmen, daß die Diphtheriebacillen definitiv verschwinden

am	3.	Tag	nach dem	Schwinden	des	Belages	bei	43	Proz. der	Patienten,
„	5.—7.	„	„	„	„	„	„	27	„ „	„
„	15.	„	„	„	„	„	„	9	„ „	„
„	49.	„	„	„	„	„	„	0,1	„ „	„

Glücksmann hatte bei 90 Fällen den letzten positiven Befund

bei	25	Proz.	in der	1.	Woche,
„	34	„	„ „	2.	„
„	17	„	„ „	3.	„
„	1,5	„	„ „	7.	„

Prip und Scheller faßten ebenso beide den letzten positiven Befund ins Auge. Bei 309 Patienten Prips sehen wir 47mal die Bacillen länger als 30 Tage vorhanden sein, zweimal sogar 90—120 Tage. Auch Scheller fand bei 8 unter 339 Fällen die Bacillen nach dem 90. Tag, vom Beginn der Erkrankung an gerechnet. Unser Material aus der letzten Zeit ergibt folgendes Bild:

Die Zwischenräume zwischen dem ersten und letzten positiven Befund betrugen in dieser Zeit

1—7 Tage	in	41	Fällen	35 Tage	in 1	Fall
8—14 „	„	43	„	59 „	„ 1	„
15—21 „	„	23	„	67 „	„ 1	„
22—28 „	„	4	„			

Bei einem Rekonvaleszenten, der von Prip beobachtet wurde, konnte 4 Jahre nach dem ersten Nachweis ein Bacillus gefunden werden, der durch seine besonderen Merkmale schon beim ersten Befund aufgefallen war. Beide Autoren haben eine Reihe von Rekonvaleszenten mehrmals untersucht, um festzustellen, ob Schwankungen in dem Nachweis der Bacillen vorhanden seien. So fanden sie, daß diese manchmal für 2—3 Wochen verschwanden und später wieder nachgewiesen werden konnten. Diese Tatsache zumal muß die systematische Bekämpfung der Diphtherie wesentlich erschweren, da es auf Grund unserer jetzigen Erfahrungen nur nach mehrmaliger Untersuchung möglich ist, die Bacillenfreiheit eines Rekonvaleszenten zu bestätigen.

Um die Gefahr derartiger Bacillenträger für ihre Umgebung abschätzen zu können, war es notwendig zu wissen, ob die nach so langer Zeit noch vorhandenen Bacillen denn als Infektionserreger in Frage kommen können, ob sie noch volle Virulenz besitzen. Roux & Yersin kamen zu der Ansicht, daß bei allen Diphtheriefällen virulente und avirulente Bacillen vorhanden seien, daß aber je nach dem Verlauf der Befund sich verändere. Bei den klinisch schweren Fällen seien die virulenten Bacillen übermächtig, während bei den leichten Fällen vorwiegend avirulente Stämme tätig seien. In der Rekonvaleszenz erleiden alle Diphtheriebacillen eine gewisse Abnahme an Virulenz. Im Gegensatz zu dieser Annahme der französischen Forscher stellte Löffler 3 Wochen nach der Entfieberung vollvirulente Bacillen fest, ebenso Escherich 12 und mehr Tage nach der Entfieberung. Tobiesen, Welch und besonders Prip, Macdonald weisen nach, daß die Virulenz nicht abnehmen muß, auch wenn die Bacillen monatelang ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen im Rachen vorhanden sind. Prip hat von denselben Rekonvaleszenten zahlreiche Stämme lange Zeit hindurch geprüft und sah selbst nach 355 Tagen vollvirulente Bacillen nachweisbar. Sauerbeck hat dieses Verhalten an 55 Stämmen geprüft, auch er fand keine Abnahme der Virulenz. Diese Befunde sind heutzutage fast allgemein bestätigt. Wir finden selbst nach längerem Verweilen im Rachen von Rekonvaleszenten die echten Diphtheriebacillen virulent, d. h. tierpathogen.

Wir haben im Etatsjahre 1911—1912 insgesamt 61 Stämme von Rekonvaleszenten auf ihre Tierpathogenität geprüft. Bei 30 Fällen war auf Grund des mikroskopischen Bildes die positive Diagnose gestellt worden. 24mal erwiesen sich die Bacillen als tierpathogen, 6mal nicht tierpathogen. Von den nicht tierpathogenen Stämmen waren 3 aus dem Rachen, 3 aus der Nase reingezüchtet. 31 weitere Fälle waren nach dem mikroskopischen Befund fraglich positiv angesehen worden. Von diesen waren 26 tierpathogen, 5 nicht. Von diesen letzteren stammte das Material einmal vom Rachen, zweimal aus der Nase, einmal aus dem Ohr, einmal aus der Vagina.

Die avirulenten Stämme scheinen doch häufig bei genauer Identifizierung das eine oder andere Merkmal des echten Diphtheriebacillus vermissen zu lassen. So konnte Scheller das Vorkommen solcher Stämme durch genaues Prüfen aller morphologischen und kulturellen Eigenschaften wesentlich einschränken und kommt so natürlich zu einer anderen Anschauung als Russ & Job, die zwischen dem echten Diphtheriebacillus und dem Pseudo-Diphtheriebacillus alle Unterschiede wahrnehmen zu können glaubten.

Wir zweifeln nicht daran, daß es, ausgenommen ganz vereinzelte Fälle, immer gelingt, den virulenten echten LÖFFLERschen Bacillus von den ihm ähnlichen abzusondern. Daß diese Unterscheidung unter Umständen sehr schwierig und zeitraubend sein kann, soll nicht verschwiegen werden, zumal wenn es sich um Nasensekret handelt. Aber trotzdem halten wir die peinlichste Identifizierung mit allen zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln für die einzige Möglichkeit, in der Frage der Verbreitung der Diphtherie durch Bacillenträger greifbare Resultate zu erhalten.

Die Tatsache überhaupt, daß der Rekonvaleszent noch mehrere Wochen nach seiner klinischen Genesung virulente Diphtheriebacillen im Rachen beherbergen und ausstreuen kann, hat für die Verbreitung der Diphtherie größte Bedeutung. Sie gibt die Erklärung dafür, daß es nur unter großen Schwierigkeiten möglich ist, die Diphtherieerkrankungen innerhalb einer Schule, eines Kinderhortes oder anderer ähnlicher Institutionen zu dauerndem Erlöschen zu bringen. Es läßt sich leider bisher nicht vermeiden, daß Diphtherierekonvaleszenten wieder zur Schule usw. zugelassen werden, noch ehe die Bacillen dauernd aus ihrem Rachen verschwunden sind. Damit ist die Möglichkeit gegeben, daß die Diphtheriebacillen an gesunde Personen in der Umgebung solcher Bacillenträger übertragen werden und zu Neuerkrankungen führen. Am leichtesten ist das bei systematisch durchgeführten Schuluntersuchungen zu erweisen. Wo solche in größerem Umfang angestellt wurden, hatten sie immer das gleiche Resultat: Klassen, in denen Diphtheriefälle vorgekommen waren, wiesen mehr oder weniger reichlich gesunde Bacillenträger auf, Klassen, in denen Diphtheriefälle nicht vorgekommen waren, erwiesen sich im allgemeinen frei von Bacillenträgern.

An dem Vorkommen der Diphtheriebacillen bei Menschen mit augenscheinlich gesunden Rachenorganen kann nicht mehr gezweifelt werden. Seit LÖFFLERS Mitteilungen sind derartige Befunde genügend oft bestätigt worden. Die umfangreichen Literaturangaben bei KOBER, LÖFFLER, STADLER beweisen die Menge der vorliegenden Befunde. Zahlreiche Autoren haben bei kleinen Diphtherieepidemien die nähere Umgebung der Diphtheriekranken in Schulen und geschlossenen Anstalten, weiterhin aber die Familienangehörigen und schließlich Personen untersucht, die nicht nachweislich mit Kranken in Berührung gekommen waren. AASER, KOBER, LEGAARD, GEIRSVOLD, GOODBY, PENNINGTON, ARKWRIGHT, CERADINI u. a. stellten teilweise sehr ausgedehnte Untersuchungen an Schulen, in Kasernen usw. an. Sie alle fanden in derartigen Anstalten im Anschluß an Diphtheriefälle eine mehr oder weniger große Zahl von gesunden Bacillenträgern.

Die Zahlen, die so zutage gefördert wurden, sind innerhalb weiter Grenzen schwankend, so sehr schwankend, daß man sie nicht alle vollständig kritiklos hinnehmen kann. Z. B. die Angabe PENNINGTONS, daß etwa 10 Proz. aller Schulkinder in Philadelphia Diphtheriebacillen beherbergen. GOODBY kommt sogar zu der riesigen Zahl von 30 Proz. Bacillenträgern unter den Kindern einer Schule, in der Diphtheriefälle vorgekommen waren, in einer diphtheriefreien Schule findet er immer noch 18 Proz. Bacillenträger. Diese Angaben stehen in so entschiedenem Gegensatz zu allen übrigen, daß sie wohl bezweifelt werden dürfen. CERADINI dagegen fand bei 195 untersuchten Kindern aus diphtherieverseuchten Klassen 12mal virulente Bacillen. Die Zahl der Bacillenträger in Schulen ist nach KOBER und nach LEEGARD wesentlich geringer. KOBER untersuchte 600 Schulkinder aus 14 Klassen und fand 15mal Diphtheriebacillen, davon 5mal virulente, also nicht 1 Proz., wenn man nur die virulenten Ba-

cillen betrachtet. Leegard kommt dazu, etwa 2 Proz. Bacillenträger in Schulen anzunehmen. Daß allerdings in einer Klasse die Diphtheriebacillen, wenn auch nur vorübergehend, sehr verbreitet sein können, lehren die Befunde Seydels. Er untersuchte alle Insassen einer Klasse, in der kurz nacheinander 2 Diphtheriefälle vorgekommen waren. Bei der ersten Untersuchung wurden in dieser Klasse bei 72 Proz. der Kinder Bacillen festgestellt, eine Woche später immer noch 22 Proz. Nach weiteren 11 Tagen war die Klasse frei. Erwähnt seien hier noch die Untersuchungen von Ustvedt. Er fand bei einer großen Untersuchungsreihe, die sich auf 4277 Kinder erstreckte, 191mal Diphtheriebacillen. Von diesen sind 10 abzurechnen, weil sie klinische Erscheinungen der Diphtherie hatten. Bei der Feststellung der Diphtheriebacillen wurde nur geringer Wert auf die biologische Leistung gelegt, es wurden nur 7 von den 181 Stämmen auf Tierpathogenität geprüft und davon 3 als schwach oder gar nicht virulent befunden.

Chatin & Lesieur fanden bei 61 Kindern mit anscheinend gesunden Organen 17mal Diphtheriebacillen. Aehnliches Ergebnis hatten auch die Untersuchungen v. Sholleys.

Die Verbreitung der Diphtheriebacillen beschränkt sich natürlich nicht nur auf die Schulkinder. Auch gesunde Erwachsene können zu Bacillenträgern werden, vorausgesetzt, daß Gelegenheit zur Aufnahme der Keime vorhanden war. Wir müssen also erwarten, in der nächsten Umgebung des Diphtheriekranken die meisten Bacillenträger vorzufinden. Zahlreiche Beobachtungen bestätigen dies. Aus Kobers Untersuchungen ergibt sich die Tatsache, daß die Mütter und Geschwister der erkrankten Kinder am meisten der Infektion ausgesetzt sind, viel mehr als die Väter. Tjaden untersuchte 469 anscheinend gesunde Geschwister diphtheriekranker Kinder. Unter ihnen stellte er 49, = 10,5 Proz. Bacillenträger fest. 97 Mütter erkrankter Kinder lieferten den noch wesentlich höheren Prozentsatz von 14,5 Proz. Bacillenträgern. Dagegen scheinen die Väter weniger in Frage zu kommen, sie stellen nur etwa 7,7 Proz. und die übrigen Hausgenossen lediglich 2,8 Proz. Bacillenträger. Hieraus geht klar hervor, daß die Zahl der Träger abhängig ist von der Möglichkeit der Aufnahme von Bacillen. Eine ebensolche Beobachtung hatte früher schon Denny zahlenmäßig festgelegt. Bei 50 Personen, die der Infektion ausgesetzt waren, fand er 6mal Diphtheriebacillen, bei 235 Personen, bei denen er keine Infektionsgelegenheit feststellen konnte, nur 1mal. Scheller glaubt annehmen zu dürfen, daß die nächsten Angehörigen eines Diphtheriekranken alle zu irgendeiner, wenn auch nur vorübergehenden Zeit, Bacillen beherbergt haben. Er illustriert diese Annahme durch die Untersuchungsergebnisse bei einigen Familien, deren Mitglieder alle wiederholt untersucht wurden. In der Tat fand er bei allen Familienmitgliedern wenigstens einmal Diphtheriebacillen.

Und zwar halten sich die Bacillen nicht nur in dem Rachen gesunder, d. h. nicht nachweisbar kranker Angehöriger auf, sondern werden unter Umständen nur in der Nase gefunden, während der Rachen bacillenfrei bleibt. Scheller & Stenger machten diese Beobachtung häufig.

Wenn auch deutlich zu erkennen ist, daß die Zahl der gesunden Bacillenträger abhängig ist von der Gelegenheit zur Infektion, so dürfte es doch nicht ohne weiteres möglich sein, bestimmte Zahlen festzulegen. Die Verhältnisse liegen doch schwierig, da Bacillenträger übersehen werden können, wenn bei einer einmaligen Untersuchung ein negatives Resultat erzielt wurde, andere in den falschen Verdacht der Gefährlichkeit geraten können, wenn bei einmaliger Untersuchung Bacillen gefunden werden, die vielleicht am nächsten

Tag verschwunden sind. Sacquépée hat trotzdem versucht, eine solche Uebersicht über die Zahl von gesunden Bacillenträgern zu geben. Sie zeigt das folgende Verhalten:

In diphtheriefreien Gegenden sehr wenige oder keine Bacillenträger.
In endemisch befallenen Gegenden 4—8 Proz.
In allgemeinen Kinderkrankenhäusern 12 Proz.
Bei Endemien oder Epidemien unter größeren Gemeinschaften 12—14 Proz.
Bei Endemien oder Epidemien in Schulen 20—25 Proz.
In der unmittelbaren Umgebung von Kranken 30—35 Proz.

Wenn auch diese Zahlen ein anschauliches Bild des oben Erwähnten geben, so erscheinen sie uns doch, mit Ausnahme der letzten Zahl, reichlich hoch gegriffen. Da wir nicht auf dem unitarischen Standpunkt des französischen Autors stehen, nach welchem virulente und Pseudodiphtheriebacillen derselben Art angehören, um je nach Disposition etc. die Virulenz abzulegen oder wieder aufzunehmen, müssen wir daran festhalten, nur solche Bacillen bei den Trägern als infektionstüchtig anzusehen, die keines der bekannten Charakteristika vermissen lassen.

Ueber die Dauer des Bacillenbefundes bei den gesunden Trägern liegen einige Angaben von Kober, Vervoort, Ustvedt, Nishino vor. Das Vorhandensein der Diphtheriebacillen scheint in der Regel nur kurz zu sein. Nishino fand sie 3—25 Tage lang. Es kommt jedoch unter Umständen zu sehr langdauernder Persistenz. Vervoort fand 60 Tage lang Bacillen, Ustvedt sogar 6 Monate hindurch.

Nishino betont, daß sich unter dem weiblichen Geschlecht relativ mehr Bacillenträger finden als unter dem männlichen. Das erklärt sich ungezwungen durch den engeren und reichlicheren Verkehr mit Kindern.

Man begegnet in der Literatur vereinzelten Befunden von Diphtheriebacillen bei gesunden Personen, welche angeblich niemals und in keiner Weise mit diphtheriekranken Patienten in Beziehung getreten waren. Derartige Befunde machen eine kurze Erörterung der Frage der Ubiquität des Diphtheriebacillus notwendig. v. Behring stellte sich früher auf den Standpunkt, daß der Diphtheriebacillus ubiquitär sei. Kober fand, wie oben erwähnt, bei 15 Personen, die nicht mit Diphtheriepatienten zusammengekommen waren, die Bacillen. Allerdings war bei 10 von diesen 15 doch nachträglich noch ein wahrscheinlicher Infektionsweg nachzuweisen. Scheiber fand im Rachen von Personen, die nichts mit diphtheriekranken Kindern zu tun hatten, Diphtheriebacillen, ebenso v. Sholley. Aus der neueren Zeit liegt eine Angabe von Stadler vor, der bei 463 derartigen Kindern 6mal Diphtheriebacillen fand. Die Kobersche Beobachtung dürfte wohl den Weg weisen. Denn aus ihr ist zu entnehmen, daß die Zahl der Bacillenträger ohne nachweisbaren Zusammenhang merklich abnimmt, wenn eben alle Uebertragungsmöglichkeiten aufs genaueste aufgesucht und geprüft werden. Auch die Stadlerschen Fälle scheinen uns noch nicht das zusammenhanglose Vorkommen der Bacillen bei gesunden Personen zu beweisen. In einer großen Stadt sind die Uebertragungsmöglichkeiten zu mannigfaltig, um komplett

übersehen werden zu können und die Beobachtungszeit von 6 Wochen schließt die Aufnahme der Bacillen vor dieser Zeit nicht aus, selbst wenn zuerst negative Befunde erhalten wurden.

Tjaden ließ ein halbes Jahr lang alle wegen nicht ansteckender Krankheiten aufgenommenen Kinder auf Diphtheriebacillen untersuchen und fand sie bei diesen 233 ebensowenig, wie bei 72 meist erwachsenen chirurgisch Kranken. Scheller konnte sie niemals nachweisen, wo nicht Zusammenhang mit Erkrankten oder Trägern bestand. Diese Autoren, ebenso Fischer sowie Sauerbeck, sprechen sich daher entschieden gegen die Ubiquität des Diphtheriebacillus aus und dürften damit wohl das Richtige getroffen haben.

Der (selten gelungene) Nachweis der Diphtheriebacillen in der Außenwelt ändert daran nichts; denn wo sie bisher gefunden wurden, da waren Diphtheriekranke in der Nähe und als Quelle für die gefundenen Bacillen anzusehen. Dies gilt in erster Linie für die Fälle, in denen man die Bacillen im Krankenzimmer fand.

Weichardt untersuchte 300 Proben, von denen 50 aus dem Krankenzimmer stammten, die übrigen 250 aus der weiteren Umgebung des Kranken. Er fand 3mal Diphtheriebacillen, und zwar an dem Kranken selbst, auf dem Halstuch eines stark hustenden Kindes, oder in seiner nächsten Nähe; auf dem Glasteil einer Saugflasche und auf einem Teppich $1/2$ m von dem Mund des Kindes entfernt. Seydel fand die Bacillen in dem Fußbodenstaub eines diphtherieverseuchten Klassenzimmers, und zwar trotzdem vorher eine Desinfektion des Zimmers stattgefunden hatte. Sommerfeld bringt aus der Baginskyschen Klinik die Mitteilung, daß die Löffler-Bacillen am Mobiliar, am Geschirr, das in ständigem Gebrauch ist, häufig nachzuweisen waren. Es geht hieraus genügend deutlich hervor, daß von einer Ubiquität der Diphtheriebacillen nicht die Rede sein kann. Immerhin seien einige besonders eigentümliche Fundstellen der Diphtheriebacillen hier noch erwähnt. So gibt Cobbett an, bei einem Pferde eine Erkrankung mit Befund Löfflerscher Bacillen gesehen zu haben. Die Reinkulturen seien typische giftbildende Diphtheriebacillen gewesen, deren Gift durch Antitoxin neutralisiert werden konnte. Dieser Befund ist von anderer Seite angezweifelt worden. Seiler fand virulente Diphtheriebacillen in einem Brunnen und dies 8 Monate nach der wahrscheinlichen Infektion. Marshall konnte die Bacillen aus Milch züchten. Die Kühe, von denen die Milch stammte, wiesen keine Läsionen auf. Eine Untersuchung des Melk- oder Stallpersonals hätte wahrscheinlich die Erklärung gegeben.

Eine übersichtliche Zusammenstellung der Befunde von Diphtherie an Gegenständen in der Umgebung Diphtheriekranker gibt Kober, darunter auch die Beobachtung Abels, der die Diphtheriebacillen an den Bauklötzen eines Baukastens nachwies. Wir selbst haben bei der Untersuchung von Wänden und Gegenständen eines Diphtheriekrankenzimmers Diphtheriebacillen nicht gefunden. Auch an den Geldstücken, die von Hunderten von Kindern der Kinderhorte stammten, fanden wir keine Diphtheriebacillen. Daß die Diphtheriebacillen bisher niemals einwandfrei bei Geflügel oder kleineren Haustieren nachgewiesen worden sind, sei noch anhangsweise erwähnt. Rappin und Vanney glauben jetzt die Identität eines diphtherieähnlichen Bacillus aus einer Epidemie von Vogeldiphtherie mit dem Loefflerschen Bacillus erwiesen zu haben. Abgesehen davon, daß über die kulturellen Merkmale dieser Bacillen keine näheren Angaben gemacht sind, spricht es nicht für den echten Diphtheriebacillus, daß nur junge Meerschweinchen der Infektion erlagen und diese erst nach 6—7 Tagen, während ausgewachsene Meerschweine resistent blieben. Auch vermissen wir bei den Tierversuchen an jungen Tieren die sehr notwendigen Kontrollen mit spezifischem antitoxischem Serum.

Die Verbreitungsweise des Diphtheriebacillus.

Zwei gut trennbare Typen der Verbreitung des Diphtheriebacillus sind vor allem zu beobachten. Die eine Art, welche weniger häufig ist, führt zu explosionsartig auftretenden Epidemien von wechselnd großem Umfang. Die andere Art zeichnet sich dadurch aus, daß die Verseuchung schleichend, wenig merklich sich ausdehnend, bald hier, bald dort neue kleine Herde bildend, wohl auch zu dem Ausgangspunkt wieder einmal zurückkehrend, zu einer größeren Zahl von Erkrankungen führt, die keinen offenbaren Zusammenhang untereinander zu haben scheinen.

Diese beiden Arten der Verbreitungsweise lassen sich bis zu einem gewissen Grad erklären durch die Verteilung der Diphtheriebacillen, welche dank der Möglichkeit sicherer Erkennung genau zu verfolgen ist. Die ersterwähnte Art mit explosionsartigem Aufflackern legt wohl immer den Gedanken nahe, daß eine gemeinsame Infektionsgelegenheit zahlreichen Menschen in gleicher Weise zugänglich war, z. B. in Gestalt infizierter Nahrungsmittel. Hier sind jene Diphtherieepidemien zu erwähnen, die verschiedentlich in Hotelbetrieben, Restaurationen, Pensionaten usw. sich ereignet haben. Zumal zwei kleinere Epidemien können hier als beinahe typisch herangezogen werden: die Frankfurter Epidemie im März und April 1903 und eine Epidemie in Kiel im Jahre 1906. Die Frankfurter Epidemie, die von dem einen von uns (N.) in bezug auf epidemiologische und bakteriologische Besonderheiten untersucht wurde, deren klinischen Verlauf Henius schildert, die zu gesundheitspolizeilichen Maßnahmen auf breiter Grundlage Veranlassung gab (E. Fromm), begann ganz plötzlich. Während in den Monaten März—Juni 1902 im städtischen Krankenhaus 12 Aufnahmen wegen Diphtherie erfolgten, waren es in dem gleichen Zeitraum 1903 97 Fälle.

Eine Tabelle über die Entwickelung der Epidemie nach Dekaden ergibt folgendes Bild:

Datum der Erkrankung	96 bakteriol. untersuchte Fälle	120 nicht untersuchte Fälle	Summa
12.—21. III.	3	3	6
22.—31. III.	20	22	42
1.—10. IV.	40	47	87
11.—20. IV.	12	16	28
21.—30. IV.	8	14	22
1.—10. V.	9	12	21
11.—20. V.	4	6	
			216

Bei dieser Epidemie erkrankten auffallend viele Erwachsene — das Durchschnittsalter betrug nicht 4—7 Jahre, wie gewöhnlich, sondern 16,8 Jahre — unter diesen befanden sich in der ersten Zeit viele Küchenangestellte und Familienmütter. So war der Verdacht einer Nahrungsmittelinfektion naheliegend. Er gewinnt an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß z. B. nach einem gemeinschaftlichen Essen in einem Hotel 5 Personen aus 4 Haushaltungen an Diphtherie erkrankten, während die anderen Hausgenossen, die nicht an dem Essen teil-

genommen hatten, verschont blieben. Die kreisärztlichen Erhebungen ergaben die Wahrscheinlichkeit der Entstehung dieser Epidemie durch den Genuß von infiziertem Schlagrahm. Der Beweis ließ sich allerdings durch Feststellung der Diphtheriebacillen nicht liefern, ebenso verlief eine Untersuchung des Hotelpersonals negativ.

Immerhin muß nach früheren Beobachtungen mit der Möglichkeit einer Nahrungsmittelinfektion gerechnet werden. Man denke daran, daß Löffler der Milch eine bedeutende Rolle für die Verbreitung der Diphtheriebacillen zugewiesen hat, daß Kersten die rohe Milch als guten Nährboden erkannte. Auch sei hier ein Bericht des Treasure Departement, Public Health and Marine Hospital Service of the U. S. Hygienic Laboratory-Bulletin Nr. 41, Washington 1908 erwähnt, welcher in Tabellenform 500 Epidemien von Typhus, Scharlach und Diphtherie aufzählt, die alle durch infizierte Milch veranlaßt waren.

Die Kieler Epidemie, die in einem Automatenrestaurant ihren Ursprung hatte, ist vielleicht durch Nahrungsmittel verbreitet worden. Nach Fischers Bericht war auch hier eine auffallend starke Beteiligung Erwachsener zu beobachten. Die schnelle Folge der Erkrankungen bei Personen aus verschiedenen Stadtteilen legte auch hier den Verdacht einer gemeinsamen Infektionsquelle in einem öffentlichen Lokal nahe. Daß die Infektion in dem Restaurant durch infizierte Nahrungsmittel zustande kam, läßt sich nicht sicherstellen, zumal da verschiedene Angestellte Diphtheriebacillen beherbergten. Fischer hält die Uebertragung durch Tröpfcheninfektion für wahrscheinlich.

Die Diphtherieübertragung durch Nahrungsmittel muß für möglich gehalten werden, wenn ihr auch nicht die große Bedeutung zukommt, wie der weiterhin zu schildernden von Mensch zu Mensch. Die eigentümliche Art des Auftretens der Diphtherie, das sprunghafte Erscheinen vereinzelter Erkrankungen, welches ebensowohl bei der Verseuchung größerer Gemeinden, wie auch einzelner Internate, Schulen usw. beobachtet wird, findet seine Erklärung in den besonderen Beziehungen, die der Diphtheriebacillus zu den von ihm befallenen Personen hat. In dem Abschnitt über die Fundstellen des Diphtheriebacillus wurde betont, daß der Diphtheriebacillus sein Opfer manchmal erst nach Monaten verläßt, daß er bei Gesunden vorübergehend ansteckungsfähig sein kann, ohne zur Erkrankung zu führen.

Die „Dauerausscheider", ebenso wie die anscheinend gesunden „Bacillenträger" bestimmen die Eigenart in der Verbreitung der Diphtherie. Die gesamte neuere Literatur wurde zu einer glänzenden Bestätigung für Flügges Vermutung aus den 90er Jahren, daß die Verbreitung der Diphtherie von Mensch zu Mensch direkt erfolge, daß dabei Bacillenträger eine große Rolle spielen. Es ist dabei gleichgültig, ob die Infektion von Mensch zu Mensch durch direktes Anhusten etc. erfolgt, oder ob man eine Zwischenstation, wie die Finger, Trinkgefäße etc. annimmt. Außer Flügge vertrat Igl 1896 schon die Ansicht, daß die Diphtherieverbreitung nicht durch Boden, Untergrund und die Art der Bebauung beeinflußt werde, sondern durch die Bacillen beherbergenden Menschen selbst. Fibiger stellte 1897 die ganz moderne Forderung auf, Diphtherierekonvaleszenten und ihre Umgebung genau zu überwachen. Netter forderte schon in den 90er Jahren die Fernhaltung von diphtherierekonvaleszenten Schulkindern bis zum Nachweis der Diphtheriebacillenfreiheit. Es be-

durfte jedoch der weiteren reichen Erfahrung nach, bis wir uns heute dahin aussprechen dürfen, daß wohl die wesentlichste Art von Diphtherieverbreitung sich durch die Mitwirkung von Bacillenträgern kennzeichnet.

Da es hier nicht möglich ist, ein umfassendes Referat über die ausgedehnte Literatur betreffend die Verbreitung durch Bacillenträger zu geben, sei an der Hand einzelner prägnanter Beispiele ein Bild von ihr gegeben. Bei Prip findet sich die Schilderung folgender sehr lehrreicher Diphtherieübertragung. Ein 8-jähriges Mädchen wird nach einer klinisch leichten Diphtherie, 8 Wochen nach der Heilung, aus dem Krankenhaus entlassen, trotzdem sie noch Diphtheriebacillen im Rachen beherbergt. Sie bezieht mit ihren Eltern das Erdgeschoß eines neuerbauten Hauses. In demselben Haus sind noch im 5. Stockwerk Kinder vorhanden. Am ersten Sonntag ist dieses Mädchen mit seiner Schwester zu Besuch der Kinder im 5. Stock. Die Kinder unterhalten sich damit, abwechselnd an einem Wasserleitungshahn zu saugen. Nach einigen Tagen erkrankt ein Knabe aus dem 5. Stock mit Halsschmerzen. Der Hausarzt stellt diphtherieähnliche Beläge fest. 10 Tage nach dem Abstoßen der Beläge wird erst eine Kultur angelegt, welche keine Diphtheriebacillen ergibt. 3 Tage nach dieser Erkrankung bekommt die Schwester der 8-jährigen Rekonvaleszentin eine nachgewiesene, leichte Diphtherie. 14 Tage später erkrankt die Schwester des Knaben aus dem 5. Stock an Diphtherie. Jetzt wird das erkrankte Kind nochmals untersucht, in seinem Rachen finden sich massenhaft virulente Diphtheriebacillen.

Dieses Schulbeispiel von Bacillenträger-Uebertragung kann leicht durch eine beliebige Anzahl ähnlicher Beobachtungen ergänzt werden, von denen nur wenige hier noch zitiert seien.

Sie beziehen sich auf Bacillen beherbergendes Pflegepersonal. Derartige Diphtherieübertragungen wurden von E. Neisser, Cuno, Büsing, Lippmann festgestellt. In allen Fällen wiesen die betreffenden Bacillenträger keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen auf. Aehnliche Beobachtungen sind von Gabriel, Ford, Scheller, Seligmann, Sittler gemacht worden. Aus allen ergibt sich übereinstimmend die Bedeutung von Bacillenträgern für die Verbreitung der Diphtheriebacillen.

Es war schon an anderer Stelle darauf hingewiesen worden, daß sich in der Umgebung der Diphtheriekranken gesunde Bacillenträger in wechselnder Zahl vorfinden. Aus den Berichten von Kober & Scheller war schon zu entnehmen, daß ihre Zahl in unmittelbarer Nähe größer ist als bei weniger nahem Verkehr. Seligmann hat in einem Kinderkrankenhaus genaue Nachforschungen angestellt und konnte so nachweisen, daß die Zahl gesunder Träger mit der Zahl der Kranken ansteigt. Bakteriologische Untersuchung aller Insassen von Krankenabteilungen führten zur Aufstellung folgender Tabelle:

Station	I	hatte	1	Diphtheriefall	1	Träger
„	II	„	2	Diphtheriefälle	4	„
„	III	„	4	„	6	„
„	IV	„	4	„	10	„
„	V	„	8	„	18	„

Daß bei solcher Verteilung der Bacillenträger eine Hausepidemie nicht leicht zu unterdrücken ist, nimmt nicht wunder. Von der-

artigen nicht erkannten Trägern aber geht dann die Infektion weiter, wird auf den Spielplatz, in Schule und Haus verschleppt.

Eine systematische Bekämpfung der Diphtherie, die keinen Nachdruck auf die Verminderung der Bacillenträger legen würde, erscheint vorerst aussichtslos.

Im Zusammenhang mit der Bacillenträgerfrage müssen hier noch zwei Krankheitsformen erwähnt werden, deren Bedeutung für die Verbreitung der Diphtherie noch nicht völlig geklärt, aber gewiß nicht abzuweisen ist: die Rhinitis fibrinosa und der diphtherische Schnupfen der Säuglinge. Concetti, Stamm, Gerber & Podack u. a. haben bereits versucht, die Beziehungen zwischen der Rhinitis fibrinosa und dem Diphtheriebacillus aufzudecken. Von ihnen stammen die ersten Befunde von Diphtheriebacillen bei diesem Leiden. Weitere Beobachtungen von E. Neisser, E. Neisser & Kahnert, Reichenbach und L. Wolff haben die Erfahrung bestätigt, daß bei der Mehrzahl von derartigen Formen der Rhinitis Bacillen gefunden werden, die von dem Löfflerschen Bacillus morphologisch nicht zu unterscheiden sind. Die dort gefundenen Bacillen erwiesen sich im Tierversuch meist als nicht pathogen, ebenso bei L. Neufeld. Symes hat einige tierpathogene Kulturen erhalten. Die Frage, ob von der Rhinitis fibrinosa aus die Diphtheriebacillen weiter verschleppt werden und zu Neuerkrankungen führen können, ist noch nicht in bestimmter Weise beantwortet. Es sprechen dafür jedoch die Fälle E. Neissers, der durch derartige chronische Prozesse Neuerkrankungen auftreten sah, weiter der Fall von Scheller & Stenger. Bei diesem waren die Diphtheriebacillen in einem chronischen Fall von Rhinitis nachgewiesen worden. Als dann eine Abtragung der unteren Nasenmuschel erfolgt war, trat eine typische akute Rachendiphtherie auf. Es ist demnach, wie auch eine eigene Beobachtung uns gezeigt hat, nicht ausgeschlossen, daß gelegentlich von einem derartigen Prozeß aus Neuinfektionen auftreten.

Aehnlich liegt die Sache bei dem Schnupfen der Säuglinge, bei welchem manchmal überraschend häufig Diphtheriebacillen gefunden werden. Wohl jedes Kinderkrankenhaus hat schon seine Hausinfektion mit diphtherischer Rhinitis der Säuglinge erlebt. Zumal da diese Schnupfen gar nicht selten die klinischen Symptome der Nasendiphtherie vermissen lassen, sollten sie um so größere Beachtung finden. Wir können uns nicht auf den Standpunkt stellen, den Ballin und auch Schaps einnehmen, daß der bakteriologische Befund allein ohne bestimmte klinische Symptome nicht notwendig, eine diphtherische Infektion anzunehmen zwänge. Wenn dann auch noch, wie in einigen Fällen von Schaps, die Bacillen als tierpathogen befunden werden, so liegt unseres Erachtens die Möglichkeit vor, daß durch solche Säuglinge, wenn sie mit ihrem Schnupfen nach Hause entlassen werden, weitere Infektionen zustande kommen. Der eine von uns (G.) hat sich übrigens seine Halsdiphtherie unzweifelhaft bei der Behandlung eines Säuglings (in einer Kinderklinik), dessen Schnupfen als diphtherisch erkannt wurde, zugezogen. Ueber eine weitere eigene Beobachtung siehe später.

Stehen wir schon auf dem Standpunkt, daß bei der Verbreitung des Diphtheriebacillus die Bacillenträger eine große Rolle spielen, so darf doch nicht übersehen werden, daß auch gewisse äußere Umstände von mitbestimmendem Einfluß sein können, nämlich das Wohnhaus,

die Schule und ihr ähnliche Einrichtungen, die zu einer größeren Ansammlung von Kindern Veranlassung geben.

Aus der Flüggeschen Arbeit ist zu entnehmen, daß die Diphtherie vorwiegend eine Krankheit der ärmeren Bevölkerung ist. Zu diesem Ergebnis kommt er nicht durch die Beurteilung der Wohndichtigkeit, sondern auf Grund der Steuerfähigkeit der befallenen Familien. Derartige Untersuchungen werden im allgemeinen nur selten möglich sein. Man wird deshalb auch die Wohndichtigkeit berücksichtigen müssen.

Der Einfluß, den das einzelne Haus und die Schule auf die Verbreitung des Diphtheriebacillus ausüben, wird verschieden eingeschätzt. Die Auffassung von dem Bestehen einzelner Diphtheriehäuser, welche zu immer neuen Erkrankungen führen, wird durch die Untersuchungen von Flügge, Almquist (zit. nach Flügge, Gottstein) nicht gestützt. Flügge konnte sich in Breslau von der Existenz von Diphtherieherden in bestimmten Häusern nicht überzeugen. Eigene experimentelle Untersuchungen (N.) haben dargetan, daß der Diphtheriebacillus gar nicht imstande ist, unter solchen Bedingungen zu leben, wie es zur Verbreitung durch den schwebenden Luftstaub nötig wäre. Almquist nimmt an, daß die Diphtherie das angegriffene Haus in wenigen Monaten völlig verläßt und keine Neigung zeigt, weder als Epidemie noch als vereinzelter Fall in demselben Haus wieder zu erscheinen.

Hierhin gehört auch die zahlenmäßige Feststellung, wie viele Diphtheriefälle in einzelnen Familien sich ereignen. Nach Gottsteins Zusammenstellung aus Charlottenburg im Jahre 1910 ergibt sich, daß

649mal	1 Fall,
58 „	2 Fälle,
11 „	3 „
1 „	4 „

sich in derselben Familie ereigneten.

Wie das Virus nicht an bestimmte Oertlichkeiten gebunden erscheint, so ist auch innerhalb derselben Familie die Neigung zur Durchseuchung sämtlicher vorhandener Kinder nicht sehr groß. Würde man eine Zahl, wie die Gottsteinsche, in Bezug setzen zur Zahl aller Geschwister dieser Fälle, so ergäbe sich, daß bei der Diphtherie das Verhältnis der wirklich erkrankten Kinder zur Zahl der der Ansteckung ausgesetzten Kinder viel geringer ist als bei Scharlach und Masern. Auch M. Neisser & Heymann kommen zu dem Schluß, daß nur etwa $^1/_5$ der exponierten Geschwister infiziert wird. Es möge dabei die nicht uninteressante Tatsache erwähnt werden, daß von den zusammengewachsenen Zwillingen Blazek die eine im 12. Lebensjahr an Diphtherie erkrankt sein soll, ohne die andere zu infizieren.

Flügge stellte sich in seiner epidemiologischen Studie auf den Standpunkt, daß die in der Schule erfolgenden Uebertragungen nur einen sehr kleinen Bruchteil aller Fälle ausmachen. Zu demselben Ergebnis kommt Gottstein. Nach ihm handelt es sich bei der Diphtherie um eine Erkrankung der Schulkinder ohne ursächlichen Einfluß der Schule. Er hat sein Material aus dem Jahre 1910 noch einmal darauf geprüft und gefunden, daß 47 Diphtherieerkrankungen in Familien auftraten, in denen ein Schulkind Diphtherie hatte. Von diesen

47 Fällen betrafen 35 schulpflichtige, 9 noch nicht oder nicht mehr schulpflichtige Personen. Bei 8 Fällen mit 16 Erkrankungen war der Ausbruch sehr bald nach der ersten Erkrankung erfolgt, so daß hier eine gemeinsame Infektionsquelle außerhalb der Schule wahrscheinlicher ist. Bei 8 anderen Fällen, wo 3—14 Tage zwischen der ersten und den weiteren Erkrankungen lagen, kann eine Schulinfektion in Frage kommen.

Darnach scheinen nicht sehr zahlreiche Infektionen in der Schule zustande zu kommen, es wäre die Berechtigung da, die Diphtherie nicht als Schulkrankheit, sondern als Schulkindkrankheit anzusehen.

Nach den Erfahrungen, die Seligmann bei einigen Berliner Schulepidemien gemacht hat, muß der Einfluß der Schule auf die Verbreitung der Diphtherie aber doch mehr betont werden.

In einer Klasse waren kurz nacheinander zwei Knaben an Diphtherie erkrankt. Diese Klasse wurde bakteriologisch durchuntersucht: von 46 Kindern waren 33 Bacillenträger. Bei weiteren Untersuchungen fanden sich unter 51 Klasseninsassen 9 Bacillenträger, ein anderes Mal unter 43 Kindern 8 Bacillenträger. Diese Ergebnisse sind zwanglos nicht nur durch Infektionen außerhalb der Schule zu erklären, wenn auch öffentliche Spielplätze, der gemeinsame Schulweg und der Verkehr der Kinder in demselben Haus die meiste Gelegenheit zur Infektion abgeben.

Man wird nach diesen Erfahrungen auch der Diphtherieübertragung durch die Schule Aufmerksamkeit schenken müssen.

Dafür, daß auch andere ähnliche Einrichtungen zur Verbreitung der Diphtherie beitragen können, seien lediglich Mitschas Beobachtungen im Kindergarten in Klosterneuburg angeführt. Nach der Feststellung des ersten Falles erkrankten weitere 23 Kinder. Diese Kinder wohnten ganz zerstreut in der Stadt, kamen außerhalb des Kindergartens nicht miteinander in Berührung. Es muß also angenommen werden, daß die gemeinsame Infektionsquelle im Kindergarten zu suchen war. Nach diesem ersten Schub von Erkrankungen kamen noch weitere 11 vor, die alle auf Infektion durch eines der ersterkrankten Kinder zurückgeführt werden konnten.

Ueberhaupt dürfte mehr als es bisher geschieht, auf Kindergärten und auch Krippen zu achten sein.

Untersuchung auf Diphtheriebacillen in Untersuchungsstellen.

Wir sind weit entfernt davon, jede bakteriologische Untersuchung auf Diphtheriebacillen als allein maßgeblich hinzustellen, aber wir wissen aus einer großen Erfahrung, daß die Irrtümer der bakteriologischen Diphtheriediagnose außerordentlich gering sind im Verhältnis zu den Irrtümern auf Grund der ersten klinischen Beobachtung. Wir verfügen über eine erhebliche Anzahl von Fällen, in denen auch der erfahrene Praktiker und der erfahrene Spezialist die Frühdiagnose „Diphtherie“ stellten, während es sich doch, wie durch den ganzen Verlauf und die bakteriologische Untersuchung nachzuweisen war, nicht um „Diphtherie“ handelte und eine noch sehr viel größere Anzahl von Fällen, in denen das klinische Bild anfangs auch dem Erfahrenen nur für Angina zu sprechen schien, während es sich doch um Diphtherie handelte.

Unsere vor länger als einem Jahrzehnt veröffentlichten Zahlen (M. Neisser & Heymann, Klinisches Jahrbuch 1899) sind hier und

da bezweifelt worden. Wir können sie heute an einem ungleich größeren Material nur bestätigen, nachdem inzwischen außerordentlich viel gleichlautende Mitteilungen vorliegen. Es ist und bleibt an der Tatsache nichts zu ändern, daß die klinische Frühdiagnose der Diphtherie in sehr vielen Fällen unmöglich ist, ebenso wie die klinische Frühdiagnose mancher Angina. Hier aber dreht es sich nur um Frühdiagnose und zweifelhafte Fälle. Aus unserem Material und aus dem aller anderen folgt mit völliger Sicherheit, daß der Arzt bei der ersten Besichtigung des Kindes sich in vielen Fällen falsch entscheidet und in vielen anderen Fällen zweifelhaft bleibt. Es ist selbstverständlich, daß ihm in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle der weitere klinische Verlauf auch das richtige Urteil verschafft. Aber an Sicherheit der ätiologischen Deutung steht die bakteriologische Frühdiagnose weit über der Sicherheit der klinischen. Wir haben damals ein Material von etwa 300 Fällen herangezogen und können heute das gleiche an unseren letzten 1000 Fällen (M. Neisser[5]) genau in der gleichen Weise nachweisen. Wir finden da in etwa 50 Proz. der Fälle glatte Uebereinstimmung der klinischen Frühdiagnose und des bakteriologischen Urteils und finden in etwa 15—20 Proz. eine glatte Divergenz der Meinung, und zwar etwas häufiger in dem Sinne, daß Diphtherie klinisch diagnostiziert wurde, ohne daß Diphtheriebacillen gefunden wurden; der Rest sind fragliche Diagnosen auf der klinischen oder auf der bakteriologischen Seite. Und was hier für die Halserkrankungen gesagt wurde, gilt in fast noch höherem Maße für die Nasen-, Augen-, Ohr- und Hauterkrankungen diphtherischer Aetiologie; sie sind klinisch häufig im Beginn ätiologisch undiagnostizierbar.

Für das therapeutische Handeln des Arztes kommt in erster Linie das klinische Bild in Betracht, die bakteriologische Feststellung des Diphtheriebacillus ist aber für das medizinal-polizeiliche Handeln unentbehrlich. Da wir heute wissen, daß die Bretonneausche Diphtherie nicht nur durch Ansteckung von einer anderen Bretonneauschen Diphtherie entsteht, sondern daß sie durch Ansteckung von Rhinitis fibrinosa, von einer Conjunctivitis diphtherica, von Diphtheroiden etc. etc. entstehen kann, ist es natürlich ausgeschlossen, die Isolierung etc. auf die Bretonneauschen Diphtherie zu beschränken.

Wir verfügen über einen Fall von Conjunctivitis membranacea, die von einem konsultierten Spezialisten nicht als diphtherisch angesprochen worden war. Unsere kulturelle Diphtheriediagnose wurde durch den Tierversuch erhärtet. Erst auf Grund unserer Feststellung, die in diesem Falle zu spät in Anspruch genommen wurde, wurde der Patient, ein Säugling, verlegt. Es erkrankten aber unmittelbar darauf 3 andere Kinder an Nasendiphtherie, die ebenfalls von uns nachgewiesen wurde. Trotz entsprechender Behandlung gingen übrigens der Säugling und eines der infizierten Kinder ein. Ebenso verfügen wir über sichere Infektionen nach Rhinitis fibrinosa, schließlich verfügen wir über einen Fall, wo ein Kind eines Kinderheimes wegen Diphtherie verlegt wurde und ohne Nachuntersuchung nach klinisch völliger Heilung in das Kinderheim zurückverlegt wurde. Eine von da erfolgende Einsendung ergibt immer noch positiven Diphtheriebacillenbefund. Trotzdem nun sofortige Isolierung eintrat und obwohl das Kind nur 2 Tage mit anderen Kindern zusammen war, erkrankten 2 weitere an Diphtherie.

Jeder erfahrene Untersucher kennt zahlreiche Fälle, in denen Infektionen auftraten im Anschluß an Fälle, die nicht als die Bretonneausche Diphtherie erschienen und bei denen bakteriologisch Diphtheriebacillen nachgewiesen wurden. Was aber für die medizinal-

polizeilichen Maßnahmen gilt, ist auch für das prophylaktische Handeln des Arztes in der Praxis und im Krankenhaus maßgeblich. Daß es auch für das therapeutische Handeln des Arztes in manchen Fällen zutreffend ist, ist ebenfalls nicht zu bezweifeln. Es ist schon gesagt worden, daß es viele Fälle geben wird, in denen das therapeutische Handeln nicht von der bakteriologischen Untersuchung abhängen wird. Aber es bleibt immer noch eine große Zahl „atypischer Fälle", deren ätiologische Aufklärung auch für das therapeutische Eingreifen von Wichtigkeit ist. Wer aber in der bakteriologischen Feststellung des Diphtheriebacillus einen Fortschritt sieht, kommt konsequenterweise zur Forderung von zentralisierten Untersuchungsstationen. Es ist immer wieder zu betonen, von welcher Wichtigkeit das sichere und prompte Funktionieren der bakteriologischen Untersuchung ist und immer wieder darauf hinzuweisen, daß die bakteriologische Feststellung des Diphtheriebacillus trotz der scheinbar so einfachen Technik zu den Aufgaben gehört, denen nur der erfahrene Untersucher gewachsen ist. Wer die ungeheuere Literatur aller Länder auch nur einigermaßen kennt, ist nicht zweifelhaft darüber, wie oft irrtümlich bakteriologische Diagnosen zu finden sind. Nur in einem besonders darauf eingestellten Betrieb läßt sich dauernd für zuverlässige Feststellung des Diphtheriebacillus garantieren.

Damit aber der Untersuchungsbetrieb dauernd zuverlässig arbeitet, ist auch eine dauernde Inanspruchnahme erforderlich, und hierzu gehört wieder die Gewöhnung der Aerzteschaft an die Benutzung der Untersuchungsstelle. In Frankfurt ist es durch 12-jährige Gewöhnung möglich geworden, daß im Jahre 1911/12, abgesehen von den verschiedensten Krankenanstalten, 179 Aerzte der Stadt 1643 Proben zur Untersuchung auf Diphtheriebacillen eingeschickt haben. Nach einer Zusammenstellung (Veröff. d. Mediz.-Verwaltung 1912) sind 1910 in über 30 preußischen Medizinaluntersuchungsstellen über 30000 Proben auf Diphtheriebacillen untersucht worden, davon etwa $^1/_4$ mit positivem Resultat.

Die Art der Untersuchung und besonders die Art der Einsendung des Materiales ist noch an den verschiedenen Stellen recht verschieden. An manchen Orten (z. B. Paris, New York) erhält der Arzt ein Etui mit einem Serumröhrchen, auf dem er selbst das entnommene Material zu verteilen hat. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß das mit der Wattesonde entnommene Material für die Zwecke der Untersuchung ausreicht, ohne daß zu befürchten ist, daß durch Austrocknung oder dgl. die entnommenen Diphtheriebacillen etwa zugrunde gehen. Die gewöhnliche Art der Entnahme ist jetzt die zuerst in Breslau 1896 eingeführte, die darin besteht, daß der Arzt ein starkwandiges Reagenzglas erhält, welches durch Korkstopfen verschlossen ist. In dem Korkstopfen steckt die an ihrem unteren Ende mit Watte versehene Sonde. Für Entnahme aus der Nase eignet sich ein schwächer gewickelter Wattebausch besser. Es versteht sich von selbst, daß Sonde mit Watte und Glas trocken sterilisiert sein müssen. Andere Entnahmen, wie sterile Schwämmchen oder dgl. haben sich auf die Dauer nicht bewährt. Je bequemer erreichbar für den Arzt das Depôt der Entnahmeröhrchen ist, je leichter ihm die Beförderung nach der Untersuchungsstelle gemacht wird und je schneller er seine Antwort erhält, um so besser wird die Untersuchungsstelle frequentiert sein.

Die eigentliche Untersuchung muß einfach sein, denn der Aufwand an Arbeit und Kosten darf kein zu großer sein, wenn die Untersuchungen genügend häufig gemacht werden sollen. Deshalb erscheint es nicht möglich, in jedem Falle die Gewinnung der Reinkultur zum Ausgangspunkt der Diagnose zu machen. Das ist auch gerade beim Diphtheriebacillus deswegen nicht von Vorteil, weil er unter geeigneten Bedingungen in Mischkulturen mit anderen Bakterien auch dann noch gedeiht, wenn er auch nur in vereinzelten Exemplaren im Ausgangsmaterial vorhanden war, in Fällen also, in denen seine Reinkultivierung aus dem Ausgangsmaterial völlig aussichtslos erscheinen muß. Die scheinbare Unsicherheit, die damit in Kauf genommen wird, daß der Diphtheriebacillus wesentlich auf Grund seiner tinktoriellen und morphologischen Eigentümlichkeiten diagnostiziert wird, wird dadurch wett gemacht, daß der Diphtheriebacillus besondere morphologische und tinktorielle Merkmale besitzt, die es dem Erfahrenen ermöglichen, ihn mit größter Wahrscheinlichkeit auch dann zu erkennen, wenn nur wenige Exemplare unter vielen anderen Bakterien vorhanden sind.

Wir übergehen die vielen angegebenen Nährböden, die wir an anderer Stelle erwähnt haben. Als einzigen Ersatz des Löfflerschen Blutserums für den Untersuchungsbetrieb wird der Jundellsche Milcheinährboden gelegentlich angewendet. Nur in einem Betriebe, der dauernd dafür in Anspruch genommen wird, wird der Nährboden auch stets die erforderlichen Eigenschaften haben, von denen das Gelingen der ganzen Untersuchung abhängt. Besonders zu fürchten ist zu alter Nährboden und Verunreinigung mit Heubacillen, die ja gerade in dem verwendeten Rinderserum sich so häufig finden. Als Züchtungstemperatur haben wir früher 35° angegeben und befolgen diese Vorschrift auch heute noch, ohne indessen bestreiten zu wollen, daß man auch bei 37° gute Resultate erhalten kann. Daß die Farbflüssigkeiten dauernd in brauchbarem Zustande sein müssen, also etwa alle 14 Tage erneuert werden müssen, daß sie in verschlossenen Flaschen gehalten werden müssen, um z. B. das Verdunsten der Essigsäure zu verhüten, versteht sich von selbst. Schließlich müssen noch sterile Objektträger vorrätig sein, die wir etwa zu je fünf in den kleinen Färbe-Standgefäßen mit Glasdeckel sterilisieren und so vorrätig halten.

Die eigentliche Untersuchung besteht zunächst in der genauen makroskopischen Besichtigung des eingesandten Materials. Es ist zu bemerken, ob Membranteile eingeschickt werden, ob die Watte blutig ist, ob Materialteile an der inneren Glaswandung hängen, ob der Wattebausch einen ganz trockenen Eindruck macht u. dgl. Wenn makroskopisch sichtbares Material am Wattebausch vorhanden ist, zumal wenn es sich um Membranteilchen handelt, ist zunächst ein Originalpräparat auf sterilem Objektträger anzulegen; wenn möglich werden gleich 2 Präparate ausgestrichen. Doppelfärbung nach M. Neisser. Die Beurteilung ist leicht, wenn das Originalpräparat außer Leukocyten und Fibrin nur typisch geformte und typisch doppelt gefärbte Bacillen zeigt. In 20—30 Proz. der positiven Fälle wird man auf diese Weise ein sicheres positives Urteil allein auf Grund des Originalpräparates abgeben können. Das kann besonders wertvoll sein bei dicken Membranen, bei denen das Originalpräparat positiv sein kann, während vielleicht das erste Kulturergebnis negativ ist. Ist die Zahl der im Originalpräparat vorhandenen Stäbchen eine sehr geringe, so wird man sein Urteil zweifelhaft lassen; eventuell mit Hinneigung zum positiven Urteil; sind aber neben vielen anderen Bakterien ganz vereinzelt recht typisch erscheinende Bacillen und viele nicht typisch doppelt gefärbte oder geformte Bacillen, so läßt sich ein Urteil nicht abgeben. Mit Hilfe der

bereits erwähnten Modifikation der NEISSERschen Doppelfärbung konnte der eine von uns (G.) von 100 durch die Kultur festgestellten Diphtherien 60 bereits im Originalpräparat diagnostizieren.

Ein direktes negatives Urteil auf Grund des Originalpräparates wird man nur sehr selten abzugeben in der Lage sein. Nur wenn bei reichlichem Material im Präparat ausschließlich massenhaft Kokken vorhanden sind, wird man die Abwesenheit von Diphtheriebazillen annehmen dürfen; finden sich aber im Originalpräparat Bazillen von spießförmigem Charakter, so wird die Fuchsinfärbung des zweiten Präparates darüber Aufschluß geben, ob die Diagnose „Angina Vincenti" zu stellen ist. Diese ist mit großer Sicherheit aus dem Originalpräparat festzustellen und schließt dann mit großer Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein von Diphtheriebazillen aus.

Die kulturelle Verarbeitung des Materiales erfolgt auf Löffler-Serumplatten. Wir benutzen, wie schon erwähnt, hierfür ausschließlich Porzellanplatten¹). Die Verwendung von Röhrchen mit erstarrtem Löfflerserum empfiehlt sich weniger. Der Nährboden wird unter Drehung der Platte vollständig bestrichen, wobei auch der Tupfer mit dem Material um seine Längsachse gedreht wird. Dem Ausstreichen auf den Nährboden geht eine sachverständige Besichtigung der Platte voraus, welche die geeignete Konsistenz zeigen und frei von Verunreinigung sein muß. Es empfiehlt sich übrigens auf der Platte beim Ausstreichen, nicht aber auf dem Deckel, was zu Verwechslungen führen kann, zu vermerken, ob es sich um anderes Material als Rachenabstrich handelt und ob es eine Nachuntersuchung betrifft. Wenn es die Zeit erlaubt, wird nach 6 Stunden ein Klatschpräparat angefertigt, das mit Fuchsin oder auch mit Löffler-Methylenblau gefärbt wird. Es bietet den Vorteil eines sehr charakteristischen Bildes bei der überwiegenden Mehrzahl der positiven Fälle. Nirgends kann man die typischen Formen der jungen Diphtheriebazillen so charakteristisch sehen, wie in dem 6-stündigen Klatschpräparat. Die genauere Beschreibung des Bildes haben wir an anderer Stelle gegeben. Ein typisches 6-stündiges Klatschpräparat erlaubt dem erfahrenen Untersucher ein völlig sicheres positives Urteil. Es hat aber keinen Zweck, das 6-stündige Klatschpräparat doppelt zu färben.

Die gewöhnlichste Untersuchung ist die Untersuchung des Abstrichpräparates nach wenigstens 12-stündiger Bebrütungszeit. Auch hier beginnt die Untersuchung mit einer Besichtigung der Platte. Ist sie besonders schwach bewachsen, so ist sie zur Untersuchung noch nicht reif; es wird das vorkommen, wenn die Zeit zu kurz war oder wenn Desinfektionsmittel am Stift hafteten oder aber wenn der Brutschrank versagte, der Nährboden schlecht war etc. etc. Ist die Platte deutlich peptonisiert, so ist Vorsicht bei der Diagnose geboten, da die Überwucherung durch Heubazillen, welche dann gewöhnlich vorliegt — sei es aus dem Nährboden, sei es aus dem Material — die Diagnose, sowohl die positive wie die negative, sehr erschwert. Es empfiehlt sich in jedem Falle von Heubazillen-Überwucherung, die nochmalige Einsendung des Materials zu erbitten. Weiterhin ist der Vermerk auf der Platte, ob es sich um Nachuntersuchungen, um Nasen- etc. Untersuchungen handelt, zu beachten. Die Anfertigung der Objektträgerpräparate bietet keinerlei Besonderheiten, nur ist darauf zu achten, daß das Material nicht als Klecks aufgetragen wird, sondern so verstrichen wird, daß Spitzen und Zacken des Ausstriches entstehen, welche eine gute Besichtigung der getrennt liegenden Bakterien ermöglichen. Wir benutzen mit Vorteil für diese Ausstriche nicht den üblichen Platindraht, sondern eine widerstandsfähigere Legierung der Firma F. & M. Lautenschläger (Platinit). Das völlig lufttrockene Präparat wird in der Flamme fixiert und doppelt gefärbt. Daß auch zu dieser einfachen Manipulation Übung gehört, wird jeder bestätigen können, der die Präparate verschiedener Untersucher besichtigt. In einem größeren Betriebe wird es genügen, wenn von jeder Platte von 2 Untersuchern je ein Präparat angefertigt und untersucht wird. Wir haben uns durch jahrelange Registrierung der Einzelbefunde von 2 Untersuchern davon überzeugt, daß die Untersuchung durch 2 Untersucher eine übergroße Vorsicht bedeutet.

Die Beurteilung bei frischen Fällen von Rachenmaterial ist am einfachsten. Der übereinstimmende Befund der beiden Untersucher, wofern er klar positiv oder klar negativ ist, ist für die Antwort maßgebend. Nur in dem Falle, wo das Originalpräparat positiv oder verdächtig war, und das Kulturergebnis Diphtheriebazillen nicht erkennen ließ, wird die Antwort vorsichtig

¹) F. & M. LAUTENSCHLÄGER, Berlin-Frankfurt a. M.

zu geben sein bzw. Neueinsendung zu erbitten sein. Stimmen die Befunde der beiden Untersucher nicht überein, so ist ein drittes Präparat erforderlich; es wird außerdem ein Tuschepräparat (bzw. Kollargolpräparat) oder der hängende Tropfen anzufertigen sein. Sollten einmal in einem frischen Rachenfall atypisch erscheinende und doch sehr verdächtige Stäbchen gesehen werden, so wird die Reinzüchtung erforderlich werden.

Frische Nasen-, Augen-, Scheiden- oder Hautfälle werden nur dann glatt positiv beantwortet, wenn der übereinstimmende Befund das typische Bild, wie bei Rachenabstrich liefert, und wenn die Platte ein ebenso reichliches Wachstum zeigt, wie bei Rachenabstrichen. Schwaches Wachstum allein oder zweifelhaftes Aussehen der Bazillen nötigt zu weiteren Präparaten, zu Tuschepräparat und hängendem Tropfen und erfordert, wenn möglich, die Reinkultur. Ist auf Grund der Untersuchung der Löfflerplatte weder ein sicheres positives noch ein sicheres negatives Urteil abzugeben, so wird die Antwort gegeben: verdächtige Stäbchen wurden gefunden oder dergleichen. Sie sagt viel mehr als es den Anschein hat und bewirkt, daß der Arzt den Fall mit erhöhter Aufmerksamkeit verfolgt. Außerdem wird um Neueinsendung gebeten.

Auf Grund ausführlicher systematischer Untersuchungen, die der Abteilungsvorsteher am städtischen hygienischen Institut, Herr Dr. BRAUN, angestellt hat, ist in manchen Fällen eine Ergänzung der erstmaligen Plattenuntersuchung erforderlich.

Es zeigte sich nämlich*), daß bei 576 Rekonvaleszenten, bei denen die Untersuchung der Platte am ersten Tage ein glattes negatives Resultat ergeben hatte, 55 = 9,6 Proz. bei der wiederholten Untersuchung der Platte am nächsten Tage ein positives Ergebnis hatten, und der größte Teil dieser Fälle ist durch Reinkultur und Tierversuch als unzweifelhaft und tierpathogen erwiesen worden. Anders war das Ergebnis bei 159 frischen Fällen, deren Plattenuntersuchung negativ war. Hier war in einem Falle = 0,6 Proz. die am zweiten Tage wiederholte Untersuchung der Platte positiv. Und in diesem Falle handelt es sich wahrscheinlich um einen Rekonvaleszenten. Weiterhin kamen 36 Rekonvaleszenten zur Untersuchung, bei denen die Plattenuntersuchung am ersten Tage ein fragliches Resultat ergab; dies konnte in 17 Fällen auch bei der wiederholten Plattenuntersuchung nicht geändert werden, wurde aber in 16 Fällen am zweiten Tage positiv. Und auch bei 61 frischen Fällen mit fraglichem Resultat am ersten Untersuchungstage ergab die wiederholte Plattenuntersuchung am nächsten Tage eine sichere negative Diagnose in 41, eine sichere positive Diagnose in 12 Fällen. Deshalb wird im Institut die wiederholte Plattenuntersuchung regelmäßig ausgeführt:

1) Bei allen Platten, welche am ersten Tage ein besonders schlechtes Wachstum zeigen.

2) Bei allen Untersuchungen von Rachenmaterial von Rekonvaleszenten.

Der erste Punkt bedarf keiner Erläuterung. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei dem zweiten Punkt. Es hat sich eben herausgestellt, daß auch bei glatt negativer Diagnose am ersten Tage eine glatte positive Diagnose am zweiten Tage nicht selten entsteht. Ein nicht geringer Teil der fraglichen Befunde dieser Fälle am ersten Tage vermag ebenfalls durch die wiederholte Plattenuntersuchung aufgeklärt und im positiven oder negativen Sinne entschieden werden. Wir beschränken vorläufig die wiederholte Plattenuntersuchung auf die Rachenabstriche, weil uns die Resultate der wiederholten Plattenuntersuchung von Nasenabstrichen nicht ebenso eindeutig erschienen sind. Das Ergebnis dieser wiederholten Plattenuntersuchung ist ein recht erfreuliches, denn es vermindert in erster Linie manche fraglichen Untersuchungsresultate des ersten Tages bei frischen Fällen. Die wiederholte Plattenuntersuchung läßt weiterhin eine größere Zahl von Keimträgern erkennen als es bisher möglich war und bedeutet damit eine Verschärfung der bakteriologischen Diagnose. Daß auch gelegentlich die Zahl der fraglichen Resultate durch die wiederholte Plattenuntersuchung vermehrt wird, ist um so unbedenklicher, als es sich um Rekonvaleszenten handelt, bei denen die Aufhebung der prophylaktischen Maßnahmen nicht von großer Dringlichkeit ist.

Schließlich sei noch auf den Tierversuch als diagnostisches Hilfsmittel hingewiesen. Seine Anwendung läßt sich nicht zur Regel machen und wird unter anderem auch wesentlich von den zur Verfügung stehenden Mitteln ab-

*) cf. die Dissertation von M. KNEBEL, Gießen 1912.

hängen. Wichtig erscheint er in manchen Fällen, wo die Diphtheriebacillen trotz leichter Krankheit länger persistieren und man nur durch den positiven Ausfall des Tierversuches den Arzt und die Familie von der Bedeutung des Befundes überzeugen kann. Im allgemeinen wird es möglich sein, auf Diphtheriebacillen in zentralisierten Stationen zu untersuchen, ohne daß man von dem Tierversuch auch bei großem Material einen ausgedehnten Gebrauch machen muß. Freilich gibt es zur eigenen Belehrung des Untersuchers kein besseres Mittel als die möglichst häufige Identifizierung der herausgezüchteten Reinkultur. Daß die Römerschen Intrakutanmethode eine Verbilligung des Tierversuches darstellt, wurde bereits betont.

Literatur.

[1] Abel, R., Ein Fall von Wunddiphtherie mit Nachweis von Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 455, **1894**.

[2] — Beitrag zur Frage der Lebensdauer der Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 756—761, **1893**.

Abbott, A. C., & Ghriskey, A. A., Johns Hopkins Hosp. Bull., **1893**.

Abbott, A. C., Journ. path. and bact., **1894**.

Abbott, A. C., & Gildersleeve, N., On the branching occasionally exhibited by Bac. diphtheriae. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, 273—280, **1903**.

Anderson, Journ. of med. research, Vol. 15, 241, **1906**.

Albers, S. A., Commentatio de tracheïtide infantum vulgo croup vocata. Lipsiae **1816**.

Arkwright, J. A., Journ. of hyg., Vol. 8, 48, **1908**.

Aronson, H., Berl. klin. Wochenschr., **1892**; **1893**, Nr. 25—26; **1894**.

Ashly, A., A milk epidemic of diphtheria associated with an udder disease of cows. Public health, Vol. 19, 145.

Autenrieth, S. F. H., Heilmethode bey der häutigen Luftröhrenentzündung der Kinder. Vers. f. d. prakt. Heilk. a. d. klin. Anst. v. Tübingen, **1807**, S. 13.

Aviraguet, E. C., Bloch-Michel, L., & Dorlencourt, H., Les poisons endocellulaires du bacille diphtérique. Compt. rend., T. 70, Nr. 9, p. 325, **1911**.

[1] Babes, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 412, **1895**.

[2] — Arch. f. pathol. Anat., **1890**.

Baboneix, Compt. rend. soc. Biol., **1902**, Nr. 29 et 31.

Baginsky, Artikel „Diphtherie“ in Nothnagels Spez. Pathol. und Therap., Bd. 2, Wien **1899**.

Ballin, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, N. F., Bd. 58, H. 2.

Bardach, J., Ann. inst. Pasteur, T. 9, 40, **1895**.

Barlocco, Amerigo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Nr. 1 u. 2, **1911**.

Baumgarten, P., Untersuchungen über die Pathogenese und Aetiologie der diphtherischen Membranen. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 34, 665—691, **1897**.

Bechhold, H., Halbspezifische chemische Desinfektionsmittel. Zeitschr. f. Infektionskrankh., Bd. 64, H. 1, S. 113, **1909**.

Beck, M., Bakteriologische Untersuchungen über die Aetiologie der menschlichen Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 434, **1890**.

Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 16, 1113, **1890**.

[1] v. Behring, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 24, **1898**.

[2] — Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, Hirschwald, **1912**.

[3] — Diphtherie. Sammlung Coler, Bd. 2, **1901**.

[4] — Geschichte der Diphtherie. Leipzig **1893**.

Bernheim, J., Arch. f. Hyg., Bd. 28, 138, **1897**.

Berry & Banzhaf, Journ. of infect. diseases, Chicago, **1912**, Nr. 3.

Blumenthal, S. M., & Lipskerow, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 359.

Bonhoff, Friedr., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 349, **1910**.

Bonnamour, S., & Thévenot, L., Toxine diphtérique et adrénaline dans la production de l'athérome expérimental. Compt. rend., T. 66, Nr. 9, **1909**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, **1910**.

Bosse, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, **1903**.
[1] Bretonneau, P., Traité de la diphtérie. Paris 1826.
[2] — Offener Brief an die Herren Blache und P. Guersant. Arch. génér. (in Behring 1893).
Brieger & Boer, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 22, 783, **1896**.
Brieger, L., & Fränkel, C., Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
Büllmann, G. A., Die lokale Behandlung der Löffler-Diphtherie mit Collargol und Bemerkungen über Pyocyanasebehandlung. Med. Klin., **1908**, Nr. 39, S. 1491.
Burri, Das Tuscheverfahren. Jena **1909**.
Burnet, Et., Diphtérie expérimentale chez le chimpanzé. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 24, 114, **1910**.
[1] Büsing, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 38.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, H. 2, **1907**.
Calcaterra, Ezio, Ann. dell'inst. Maragl., Vol. 4, 235, **1910**.
Cappellani, S., Un buon terreno nutritivo per l'isolamento del bacillo di Löffler. Rif. med., Vol. 24, Nr. 39, **1908**.
Ceradini, A., & Janni, T., Sulla presenza di bombini sani portatori di bacilli difterici nelle scuole. Giorn. della R. soc. it. d'igiene, Vol. 31, Nr. 7, p. 305, **1909**.
Chevalier & Clerc, Action de la toxine diphtérique sur le cœur de lapin isolé. Compt. rend., T. 66, **1909**.
Chatin & Lesieur, Rev. d'hyg., T. 22, 503, **1900**.
Cobbett & Phillips, Journ. pathol. and bact., Vol. 4, **1897**.
Cobbett, L., & Kanthack, A. A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 129, **1898**.
[1] Cobbett, L., Diphtheria occurring spontanously in the horse. Lancet, **1900**, Vol. 2, 573; Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 631.
[2] — A note on Neissers test for Diphtheria bacilli. Lancet, **1901**, Vol. 2, 1610.
[3] — Journ. of hyg., Vol. 1, 235, **1901**.
[1] Concetti, L., Ueber die aktinomykotische Form des Löfflerschen Bacillus in gewissen Zuständen saprophytischen Lebens. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 31, 227, **1901**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 14, **1893**.
[3] — Arch. f. Kinderheilk., Bd. 28, **1901**.
Connio, A., Sulla diffusione nell'organismo della tossina difterica. Ann. del l'inst. Maragliano, Vol. 3, 131, **1909**.
Conradi & Troch, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 30.
Conradi & Bierast, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 34.
Coplans, Myer, Journ. of hyg., Vol. 11, Nr. 2, p. 274, **1911**.
Councilman, Mallory & Pearce, A study of the bacteriology and pathology of two hundred and twenty fatal cases of diphtheria. Monographie **1901**. Journ. Boston soc. med. sc., **1901**, p. 137, 319.
Cuno, F., Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 43.
[1] Cruveilhier, L., De l'existence d'une endotoxine dans le bacille de Löffler nettement distincte de la toxine diphtérique. Compt. rend., T. 66, Nr. 22, **1909**.
[2] — Endotoxine diphtérique et sérum. Compt. rend., T. 70, Nr. 3, p. 110, **1911**.
[1] Dean, H. R., in Nuttall & Graham Smith, Bakteriology of diphtheria. Cambridge **1908**.
[2] — Observations on the leucocytosis produced by the toxin of diphtheria bacillus, with especial reference to the changes which follow the injection of antitoxin. Journ. of pathol. and bact., Vol. 12, 154, **1908**.
Dean & Todd, Journ. of hyg., Vol. 2, **1902**.
Denny, Journ. of the Boston soc. of med. scienc., Vol. 4, Nr. 8, p. 189, **1900**.
[1] Deycke, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**; Bd. 29, **1901**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
Dreyer & Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**.
Duchamp, Des parasites de la diphtérie. Thèse Paris **1858**.
v. Dungern, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 137, **1896**.
Eddowes, A., & Hare, J. G., A case of severe ecthyma from which the diphtheria bacillus has been isolated. Lancet, **1908**, Vol. 174, Nr. 4405; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1909**.
Ehrlich & Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 239, **1894**.
[1] Ehrlich, P., Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Jena **1897**.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 35, 37.

[3]Ehrlich, P., Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Eppinger, Deutsche med. Wochenschr., 1903.
Epstein, Journ. of infect. diseases, Vol. 3, 770, 1906.
Ernst, P., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 25, 1888.
[1]Escherich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 21—23.
[3]— Wien. med. Wochenschr., 1893, Nr. 47—50.
[4]— Aetiologie und Pathogenese der epidem. Diphtherie. I. Der Diphtheriebacillus. Wien, Hölder, 1894.
Ewald, Hyg. Rundschau, Bd. 15, 61.
Falières, Dissertation 1902.
Fibiger, J., Berl. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 35, 38.
Fischer, B., Bekämpfung der Diphtherie usw. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 6.
Fischer, A diphtheria epidemic. Journ. of the Amer. med. ass., Vol. 52, Nr. 6, 1909; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, S. 1, 1910.
Fischer, Carl, The differentiation of the diphtheria bacillus from organisms morphologically similar. Arch. of Ophthalmology, Vol. 38, Nr. 6, p. 610, 1909; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 1910.
Flexner, S., & Anderson, H. B., Johns Hopkins Hosp. Bull., 1898.
[1]Flügge, C., Zur Verbreitungsweise der Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, 1894.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897; Bd. 30, 1899; Bd. 38, 1901.
[3]— Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Francotte, Bruxelles 1883.
Fränkel, C., Deutsche Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 29, H. 1, 1897.
Fromm, E., Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1904, Heft 3.
Frosch, P., Die Verbreitung des Diphtheriebacillus im Körper des Menschen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 49—53, 1893.
Funck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 465, 1894.
[1]Gabriel, Beitrag zur Kenntnis des chronischen Rachendiphtheroids. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 23.
[2]— Ueber Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 23.
Gamaleïa, Les poisons bactériens. Paris 1892.
Gehrke, W., Dissertation Greifswald 1896.
Gerber & Podack, Arch. f. klin. Med., 1894, S. 262.
Gerhartz, Diphtheriegift und Röntgenstrahlen. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 40.
Geirsvold, M., Autor-Ref. Baumgartens Jahresber., 1903, S. 233.
Gessard C., & Loissan, Georges, Contribution à la technique de l'extraction des toxines précipités. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 991, 1910; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1910.
Gibier, P., Compt. rend. soc. Biol., T. 4, 392, 1897.
Glücksmann, Zeitschr. f. Hyg., 1897.
Golowkow, A., Militärmed. Journ., Bd. 9, 1895; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 393.
Goodby, K. W., Lancet, 1900, Vol. 1, 236.
Goodman, New York med. record., Vol. 59, 1901.
Gottlieb, Med. Klinik, 1905, Nr. 25.
Gottstein, Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin, Hirschwald, 1903.
[1]Graham-Smith, Journ. of hyg., Vol. 4, 258, 1903.
[2]— in Nuttall and Graham-Smith.
[3]— Journ. of hyg., Vol. 6, 286—295.
Grósz, Julius & Bán, Helene, Ueber Pyocyanasebehandlung der Diphtherie. Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 179.
Günther, Einführung in das Studium der Bakteriologie. Leipzig, Thieme, 1906.
Guinochet, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., T. 4, 487, 1892.
Harrison, F. C., Publ. health rep., 1903.
Heim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 1905.

HEINEMANN, P. G., Note on the concentration of Diphtheria toxin. Journ. of biol chemistry, Vol. 5, Nr. 1 and 27, **1908**; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, **1910**.

HENIUS, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 11.

HENKE, F., Arb. a. d. pathol.-anat. Inst., Tübingen, **1898**.

HESS, L., & SAXL, P., Einfluß der Toxine auf den Eiweißabbau der Zelle. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 8.

HESSE, W., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, H. 2, **1900**.

HEUBNER, O., Ueber die diphtherische Membran. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden **1889**, S. 468—476.

HEWLETT, R. T., & KNIGHT, E., Trans. Brit. inst. prev. med., 1. ser., **1897**.

[1] HIDA, O., Ueber die Bedeutung der Peptone für die Bildung des Diphtherietoxins. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 61, H. 2, S. 273, **1908**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1910**.

[2] — Ein für Diphtherietoxinbildung geeigneter Nährboden. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 412, **1910**; siehe auch Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 625, **1910**.

HIGGINS, Publ. health, Vol. 25, Nr. 7, **1912**.

HILBERT, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 157, **1899**.

[1] HILL, H. W., Proc. Amer. publ. health. assoc., Vol. 28, **1902**.

[2] — Branching forms of Bac. diphtheriae. Journ. of Bost. soc. of med. sc., **1899**.

[3] — Branching diphtheria bacilli. Ibid., Vol. 4, 78, **1900**.

[4] — Notes on the morphology of Bac. diphtheriae. Ann. rep. Boston Board of health, **1901**.

[5] — Branching forms in bacteria with special reference to B. diphtheriae. Journ. med. research, Vol. 7, 115, **1902**.

HILL, H. W., & RICKARDS, B. R., Notes on morphology. Proc. Amer. publ. health assoc., Vol. 28, 479, **1902**.

HOLM, Accidental laboratory infection with diphtheria bacillus. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 52, Nr. 9, **1909**.

HOME, F., An inquiry into the nature, cause and cure of the croup. Edinburgh **1765**.

HOMOLLE, Contributions à l'étude de la diphtérie. Lille **1875**.

HÜTER, C., Die allgemeine Chirurgie, S. 205. Leipzig **1873**.

HÜTER, C., & CRUDELI, T., Pilzsporen in den Geweben und im Blut bei Gangraena diphtheritica. Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 6, 252, 1868.

IGL, Oesterreich. Sanitätsw., **1896**, Nr. 6, Beilage; ref. Baumgartens Jahresber., **1896**.

JUNDELL, Hygiea, Vol. 61, **1899**; ref. Baumgartens Jahresber., Jahrg. 15, S. 219.

JURINE, L., Abhandlung über den Croup, übers. von Heineken, Vorrede von Albers. Leipzig **1816**.

KANTHACK, A. A., Ueber verzweigte Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 609, **1896**.

KANTHACK, A. A., & STEPHENS, J. W. W., The escape of diphtheria bacilli into the blood and the tissues. Journ. path. and bact., Vol. 4, 45, **1897**.

KASANSKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, **1899**.

KERSTEN, H. E., Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 341, **1909**.

KIRSTEIN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.

KLEBS, Verhandl. des Kongr. f. innere Med., II. Abteilung. Wiesbaden **1883**, S. 143.

KLEIN, E., Local Government Board report, 1888, 1889, 1890.

KNAPP, Journ. of med. research, Vol. 12, 473, **1904**.

KNEBEL, Beiträge etc., Inaug.-Diss. Gießen **1912**.

KOBER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, **1899**.

KOBRAK, Das Vorkommen primärer Diphtherie im Mittelohr. Passows Beitr., Bd. 2; ref. nach Centralbl. f. Ohrenheilk., Bd. 7, Nr. 8, S. 371, **1909**.

KOCH, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 50.

KOLISKO, A., & PALTAUF, R., Wien. klin. Wochenschr., Bd. 2, **1889**.

KOPLIK, New York med. journ., **1894**.

KOSLOWSKY, Zur Therapie der Diphtherie vermittels Pyocyanase. Praktye Wratsch, **1908**, Nr. 40, 41; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1910**.

Kretschmer, M., Beitrag zur Bekämpfung der Bacillenpersistenz bei Diphtherierekonvaleszenten. Med. Klinik, Jahrg. 7, **1911**, Nr. 3, S. 99—101.

Krüger, S., Deutsche med. Wochenschr., Bd. 21, 331, **1895**.

Kucharzewsky, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 381.

Kuffler, Klinisch-bakteriolog. Studie über Bindehaut- und Tränensackerkrankungen nebst einigen Fällen von Panophthalmie. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 22, 405, **1909**.

Kulikoff, Festschr. zu Ehren von Metschnikoff. Journ. praktitscheskaja Med., **1909**.

Kurth, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, **1898**.

Kutscher, Der Nachweis der Diphtheriebacillen in den Lungen mehrerer an Diphtherie verstorbener Kinder durch gefärbte Schnittpräparate. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 167, **1894**.

Labadie-Lagrave, Paris **1873**.

Laroche, Guy, & Grigaut, A., Absorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoides phosphorés. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, Nr. 13, p. 516, **1911**.

Ledoux-Lebard, Arch. de méd. expér. et d'anat. path., **1893**.

Leede, William, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 225, **1911**.

Legaard, F., ref. Baumgartens Jahresber., **1903**, S. 233.

Lehmann, K. B., & Neumann, R., Atlas und Grundriß der Bakteriologie. München **1896**.

[1] Letzerich, L., Beiträge zur Kenntnis der Diphtherie. Virch. Arch., Bd. 45, 327, **1869**.

[2] — Zur Kenntnis der Diphtherie. Virch. Arch., Bd. 46, 229, **1869**.

Lippmann, Artur, Beobachtungen an Diphtheriebacillenträgern unter dem Personal eines großen Krankenhauses. Zeitschr. f. Infektionskrankh., Bd. 67, H. 2, S. 225—242, **1910**.

Lipstein, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.

Ljubinsky, nach Blumenthal & Lipskerow.

Lobstein, J. F., Observations et recherches sur le croup. Mém. de la soc. méd. d'émulation, VIII. année, Paris **1817**.

[1] Löffler, F., Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen, bei der Taube und beim Kalbe. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 451, **1884**.

[2] — Hygiene der Molkereiprodukte. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 889, 909.

[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1905**, S. 541.

[4] — Deutsche med. Wochenschr., **1907**.

[5] — Klin. Jahrbuch, Bd. 19, Heft 4, **1908**.

[1] Lubenau, C., Zur Säurebildung der Diphtheriebacillen. Arch. f. Hyg., Bd. 66, Heft 4, S. 305, 335.

[2] — Hyg. Rundschau, Bd. 17, **1907**.

Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12, 410, **1896**.

Macfadyen, Proc. roy. soc., Vol. 66, **1900**.

Macfadyen & Rowlands, Proc. roy. soc., Vol. 66, **1900**.

Macdonald, Agnus G., A record of 90 diphtheria carriers. Lancet, **1911**, Vol. 1, 795; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, 738.

Madsen, Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus & Levaditi.

Mandelbaum & Heinemann, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 356, **1910**.

Marmier, L. A., Ann. de l'inst. Pasteur, T. 10, 469, **1896**.

Marshall, W. E., Note on the occurrence of diphtheria bacilli in milk. Journ. of hyg., Vol. 7, 32, **1907**.

v. Marschalko, Th., Ueber Hautdiphtherie. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 94, 379, **1909**.

[1] Martin, L., Ann. de l'inst. Pasteur, **1896**.

[2] — Ebenda, T. 12, 26, **1898**.

Métin, Ebenda, **1898**.

Meyer, F., Internat. Beitr. z. inn. Med., Bd. 2, 443, **1902**.

Meyer, Kurt, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 503.

Minne, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie, T. 12.

MITSCHA, A., Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, **1896**, Nr. 718, S. 369.
MORGENROTH, Diphtheriegift und Röntgenstrahlen. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
MONTEFUSCO, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 352.
NEISSER, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 165, **1888**.
NEISSER, E., & KAHNERT, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 33.
[1] NEISSER, E., Ebenda, **1901**, Nr. 40.
[2] — Ebenda, **1902**, Nr. 40.
[1] NEISSER, M., Ueber Luftstaubinfektion, ein Beitrag zum Studium der Infektionswege. Habilitationsschrift, Leipzig **1898**.
[2] — Zur Differentialdiagnose des Diphtheriebacillus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 443.
[3] — Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 14, S. 705.
[4] — Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 11.
[5] — Med. Klinik, **1912**, Nr. 40.
NEISSER & HEYMANN, Klin. Jahrb., Bd. 7, **1900**.
NEUFELD, LUDW., Berl. klin. Wochenschr., **1912**, S. 7—11.
NICOLLE, Ann. de l'inst. Pasteur, 1896.
[1] NISHINO, CH., Ueber Diphtheriebacillenträger. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, Heft 4, S. 373, **1910**.
[2] — Bakteriologische Untersuchungen der Hausgenossen von Diphtheriekranken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, **1910**.
NITSCHE, P., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 63, **1912**.
NOLL, Ueber Diphtherie der Bindehaut und Hornhaut bei einer Erwachsenen. Arch. f. Augenheilk., Bd. 59, 14.
NOVOTNY, J., & SCHICK, B., Ueber Diphtheriekutanreaktion beim Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 4, 550, **1910**.
NOWAK, J., Blutbefunde bei an Diphtherie verstorbenen Kindern. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 982—991, **1896**.
NUTTAL & GRAHAM-SMITH, The bakteriology of diphtheria. Cambridge **1908**.
[1] OERTEL, Aerztliches Intelligenzblatt, **1868**, Nr. 31.
[2] — Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie nach ihrer histologischen Begründung. Leipzig **1887**.
OMELIANSKY, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 34, **1903**.
ORTMANN, Berl. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 10.
PARK & BEEBE, New York med. record, Vol. 46, **1894**.
[1] PARK, New York med. journ., Vol. 68, **1896**.
[2] — London **1900**.
PARK, H. W., & WILLIAMS, A. W., Journ. of exper. med., **1896**.
PARIS & SALOMON, Compt. rend. soc. Biol., **1903**, Nr. 14.
PENNINGTON, M. E., The virulence of diphtheria organism in the throats of well school children and diphtheria convalescents. Journ. inf. dis., **1907**, p. 36; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1909**.
PETER, Recherches sur la diphtérie. Thèse Paris **1859**.
PETRUSCHKY, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 28.
PITINI, ANDREA, Einfluß einiger Toxine und Antitoxine auf das Oxydations- und Reduktionsvermögen der Organe. Biochem. Zeitschr., Bd. 25, 257, **1910**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1910.
PREISER, Weitere klinische Beobachtungen über die Therapie der Diphtherie mit Pyocyanase. Diss. Leipzig **1909**.
PRIP, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 283, **1901**.
PRÖSCHER, Ueber eiweißfreies Diphtherieantitoxin. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 1176.
v. PRZEWOSKI, WITOLD, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 65, **1912**.
RANKIN, Journ. of hyg., Vol. 11, Nr. 2, p. 271, **1911**.
RANSOM, F., Journ. of pathol. and bact., Vol. 6, 397, **1900**.
RASKIN, MARIE, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 51.
[1] REICHENBACH, H., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 38, **1899**.
[2] — Ein Fall von Rhinitis fibrinosa mit Diphtheriebacillen. Ebenda, Bd. 38, 486.
REYE, E., Ueber das Vorkommen von Diphtheriebacillen in den Lungen. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 44.

Reyes, A., Ann. d'ig. sper., Vol. 4, **1895**; Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 11, 203.

Ritter, J., Allgem. med. Zentralzeitg., **1895**; Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 11, 271.

Rolly, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 42, 283, **1899**.

Rombach, K. A., Serumbehandeling, intubage en pyocyanase bij Diphtherie. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 31. VII. **1909**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, **1910**.

Romberg, E., Deutsches Arch. f. klin. Med., **1891**.

Romberg & Pässler, Ebenda, Bd. 64, 652, **1899**.

Römer, P., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., Bd. 3, **1909**.

Roosen-Runge, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 29.

Rosenthal, G., Compt. rend. soc. Biol., T. 68, 349, **1910**.

Rosenau, M. J., & Anderson, J. F., A stomach lesion in guinea pig caused by diphtheria toxine, and its bearing upon experimental gastric ulcer. Journ. of inf. dis., Vol. 4, 1, **1907**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1909**.

Roussel & Malard, Bacilles diphtériques et pseudodiphtériques. Revue d'hyg. du 20. Octobre **1910**, T. 32, Nr. 10.

Roux, E., & Yersin, Ann. de l'inst. Pasteur, **1888**, **1889**, **1890**.

Roux & Borrel, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 12, 225, **1898**.

Rubinstein, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 35, Heft 3/6.

Ruete, Münch. med. Wochenschr., **1897**.

Russ, Y., Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1905**.

Sacquépée, Diphtheriebacillenträger. Bull. de l'inst. Pasteur, **1910**, Nr. 16.

Sauerbeck, Ernst, Vorkommen und Eigenschaften der Diphtheriebacillen bei Diphtherierekonvaleszenten. Arch. f. Hyg., Bd. 66, 336—376.

Sakharoff, N., Ann. de l'inst. Pasteur, T. 6, **1892**.

Sawtschenko-Makenko, E., Ueber den Einfluß des Diphtherietoxins auf die Quantität der Blutplättchen. Folia serologica, Bd. 1, 339, **1908**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1910**.

Schabad, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 34.

Schaps, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 40.

Schauffter, W. G., Med. record. Rev. Philad. med. journ., **1902**, p. 909.

Scheller & Stenger, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 42.

Scheller, R., Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 1, **1904**.

Scheiber, A., Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 44.

Schick & Ersettig, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 35.

Schmidt, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, 327, **1910**.

Schoedel, J., Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 10, Heft 5, **1904**.

Schopohl, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 8.

Schucht, Artur, Zur Kenntnis der diphtherischen Hautentzündung, besonders der durch echte Diphtheriebacillen hervorgerufenen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 85, 105, **1908**.

Schürmann, W., Ueber die morphologische Wirkung einiger Bakterientoxine auf weiße Blutkörperchen. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 21, Nr. 8, S. 337, **1910**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1910.

Seydel, Otto, Zur Bekämpfung der Diphtherie in den Schulen. Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, **1909**, Nr. 10.

Seiler, F., Rev. méd. de la Suisse rom., **1904**, déc.

Seiler & Stoutz, Ebenda, **1904**.

Seligmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, 59, **1911**; Hyg. Rundschau, 1912, Nr. 5.

v. Sholley, A. J., A contribution to the statistics of the presence of diphtheria bacilli in apparently manual throats. Journ. of inf. dis., Vol. 4, **1907**.

Sieber, N., Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 32, 573, **1901**.

Silberschmidt, Münch. med. Wochenschr., **1895**.

Simon, L. G., Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 35, 479, **1904**.

Sittler, P., Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 18.

Slater, Alan, A case of diphtheria of the skin of three years duration treated by antitoxin. Lancet, **1908**, Vol. 74, Nr. 4401; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 41, 832, **1908**.

Smirnow, G. F., Berl. klin. Wochenschr., Bd. 31, **1894**.

[1] Smith, Th., Journ. med. research., Vol. 13, 341, 1905.
[2] — Trans. assoc. of Amer. phys., 1896; Journ. of exper. med., 1899.
Smith & Sommerville, Journ. of State med., Vol. 12, 1904.
[1] Sommerfeld, P., Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 11.
[2] — Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 57, 1911.
[1] Spirig, W., Ueber die Diphtheriebacillen einer Hausepidemie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 511, 1899.
[2] — Die Streptothrix-(Aktinomyces-)Natur des Diphtheriebacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 500, 1899.
Spronck, C. H. H., Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., 1891.
[1] Spronck, H., Ann. de l'inst. Pasteur, 1895, p. 758.
[2] — Ebenda, 1898, p. 701.
Stadler, Eugen, Ein Beitrag zur Frage der Diphtheriebacillenträger. Hyg. Rundschau, 1909, Nr. 15, S. 872.
Stamm, Arch. f. Kinderheilkunde, 1892, S. 157.
Steffens, P., Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde, 1900, S. 339.
v. Stejskal, K., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 44, 222, 1902.
Strauch, Friedrich Wilhelm, Ueber bakteriologische Leichenblutuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 65, H. 2, 1910; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 1910.
Strubell, Ueber die Einwirkung der Pyocyanase auf das Diphtherietoxin. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 51, 1909.
Symes, Brit. med. journ., Febr. 1897.
Symes, J. O., British med. journ., 1903, Vol. 1, 484.
[1] Tangl, F., Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie, Bd. 1, 795, 1890.
[2] — Arb. a. d. Gebiet der path. Anatomie. Baumgartens Jahresber., Bd. 1, 85, 1891.
Testi, La Riforma medica, Nr. 41.
Thiel, Hyg. Rundschau, 1907, Nr. 21.
Tjaden; Die Diphtherie als Volksseuche und ihre Bekämpfung. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 89.
Tobiesen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1892.
Trautmann & Dale (Hamburg), Beitrag zum Formenkreis des Diphtheriebacillus (Autoreferat). 4. Tagung der freien Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin, 1910; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, 1910.
Trincas, L., Nuovo metodo per la colorazione dei granuli metacromatici e delle spore dei batteri. Giorn. R. soc. Ital. d'igiene, 1907, Nr. 11; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 1909.
Trousseau, Cliniques médicales. Rapport sur l'épidémie de Bologne. Paris 1828; Clinique médicale de l'hotel Dieu de Paris 1828.
Trumpp, Diphtherie. Handbuch Pfaundler & Schloßmann, Bd. 1, 2. Hälfte. Leipzig 1906.
Tschirkowsky, Graefes Arch. f. Ophthalmol., Bd. 68, 1908.
[1] Uffenheimer, Verhandlungen der 20. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde, Kassel 1903. Wiesbaden, Bergmann, 1904.
[2] — Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 60.
Vervoort, H., Bacillendragers bij Diphtherie. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneeskunde, 1908, Erste Hälfte, Nr. 12, S. 890; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 1909.
Vieusseux, G., Mémoire sur le croup ou angine trachéale qui a obtenu la première mention honorable an concours ouvert par S. M. l'Empéreur sur cette maladie. Genova 1812.
Vierordt, Deutsche med. Wochenschr., 1895.
Virchow, R., Virch. Arch., 1847.
v. Wassermann, A., Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 28.
Wassermann & Takaki, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 35, Nr. 5, 1898.
Wassermann & Proskauer, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 17, S. 585.
Weichardt, W., Die Verbreitung der Diphtherie durch leblose Objekte. Inaug.-Diss. Breslau 1900.
Weil, Zur Behandlung von Infektionskrankheiten, speziell der Diphtherie, mit Pyocyanase. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 95, H. 1—5, 1908.
Welch & Abbott, Johns Hopkins Hosp. Bull., 1891, Nr. 11.
[1] Welch, Med. News, 1891.
[2] — Amer. journ. med. sc., N. S., Vol. 108, 1894.

Wesbrook, F. F., Wilson, L. B., & Mc Daniel, O., Studies upon the distribution of certain varieties of the diphtheria bacillus. Journ. Boston soc. med. sc., Vol. 4, 75, **1900**.

Winslow, Hill, Hibbert, Bericht über die 4. Jahressitzung amerikanischer Bakteriologen. Aus dem Boston Board of health laboratory. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, **1903**.

[1] Wolff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, **1895**.

[2] — Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 2; Med. Klinik, **1908**, Nr. 33.

Wright, Bost. med. a. surg. journ., **1894**, **1895**.

Zarnikow, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.

Zupnik, Berl. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 34.

Zucker, Karl, Die Pyocyanasebehandlung bei Erkrankungen der Tonsillen, des Pharynx und des Nasenrachenraumes mit besonderer Berücksichtigung der Diphtherie. Berl. Kl., **1909**, H. 247.

XV.

Bacillus fusiformis.

Von

Dr. **H. A. Gins,**

Frankfurt a. M.

Aus der Zahl der spindelförmigen Mikroorganismen, welche von zahlreichen Beobachtern bei den verschiedensten Erkrankungsformen beschrieben worden sind, läßt sich eine Art durch ihre morphologische Eigentümlichkeit, durch die Art ihres Vorkommens und wohl auch durch ihr Verhalten gegenüber künstlichen Kulturmedien etwas schärfer abgrenzen, als es sonst in dieser Gruppe bisher möglich ist.

Während für den hier genannten Mikroben früher mehrere Bezeichnungen gebraucht wurden, die alle dasselbe Gebilde meinten, nämlich „fusiforme Bacillen", „spießförmige Bacillen", „Stinkgasspieße", „Bacillus hastilis", hat sich neuerdings immer mehr der Ausdruck „Bacillus fusiformis" eingebürgert, der von Vincent zuerst gebraucht wurde.

Die erste Geschichte des Bacillus fusiformis ist nicht einwandfrei aufzuklären. Babes nennt als seinen eigentlichen Entdecker den Zahnarzt Miller, der ihn 1882 beschrieben haben soll. In dessen Buch über die Mikroorganismen der Mundhöhle vom Jahre 1889 findet sich allerdings keine Abbildung, nach der der Bac. fusiformis mit Sicherheit hätte festgestellt werden können, jedoch ist es nicht ausgeschlossen, daß er unter den nicht züchtbaren Mikroben, welche er beschreibt, auch den Bac. fusiformis gesehen hat. Dagegen können die Mikroben, welche von Babes 1884 bei einigen Fällen von diphtherieähnlicher Angina gesehen wurden, ebenso wie die Millerschen Stäbchen, die Plaut 1894 beschrieben hat, sicher als die Bacilli fusiformes betrachtet werden. Kann Babes die Priorität in bezug auf die erste mikroskopische Beobachtung spindelförmiger Bacillen in der Mundhöhle und bei einigen anderen Affektionen für sich in Anspruch nehmen, so ist es das Verdienst Plauts, zuerst eine unverkennbare Beschreibung derjenigen Affektion gegeben zu haben, die als „Plaut-Vincentsche Angina" bekannt geworden ist. Aus seinen Mitteilungen über die Befunde bei einem seiner fünf beobachteten Fälle seien folgende Sätze wiedergegeben: „Bei der Inspektion der mit vielen kariösen Zähnen versehenen Mundhöhle bemerkte man schmierige Beläge auf beiden Innenflächen der stark geschwollenen Tonsillen und der linken Seite der Uvula. Starke Entzündung des ganzen weichen Gaumens, aber nur mäßige Drüsenschwellung. Die mikroskopische

Untersuchung des Belags ergab, daß derselbe bakteriologisch aus weiter nichts als aus Millerschen Spirochäten und Millerschen Bacillen bestand. Bei der Färbung nahmen die letzteren den Farbstoff intensiv auf, während die ersteren sich nur schwach tingieren ließen. Bei der Züchtung vom Belag auf Löfflers Blutserum gingen nur einige wenige Kolonien von Streptokokken auf, die Bacillen und Spirochäten ließen sich nicht züchten. Diphtheriebacillen waren weder durch Kultur noch durch Tierversuch nachweisbar.“ Aus dieser Beschreibung kann man ohne Schwierigkeit das Bild der „Plaut-Vincentschen Angina“ erkennen, so wie es aussehen muß, um typisch zu sein.

Betreffend die Form dieser „Millerschen Bacillen“ betont Plaut, daß sie größer sind als die Diphtheriebacillen und im Gegensatz zu diesen zugespitzt und immer in Gesellschaft der Spirochäten, die seiner Meinung nach im genetischen Zusammenhang mit ihnen stehen sollen.

Ueber die Beziehungen der fusiformen Bacillen zu den Spirochäten wird an anderer Stelle des Handbuchs von berufener Seite berichtet werden. Wir schließen uns der Ansicht jener Autoren an, welche den Bac. fusiformis und die ihn begleitende Spirochäte für ein Paar voneinander trennbarer Mikroorganismen halten, die kein Entwickelungsstadium gemeinsam haben. Diese Ansicht ist durch die neuesten Erfolge in bezug auf die Züchtung des Bac. fusiformis wohlbegründet, wie noch zu erörtern sein wird.

Dasselbe Bild, welches Plaut bei seinen diphtheroiden Anginafällen beschrieben hat, fand Bernheim einige Jahre später bei ulzeröser Stomatitis. Seine Abbildungen geben das unverkennbare mikroskopische Bild wieder, wie man es bei der Plaut-Vincentschen Angina sieht. Bernheim beschreibt die diesen Fällen eigentümlichen Bacillen genau, in welchen man so den Bacillus fusiformis mit Leichtigkeit erkennt.

Die eingehendsten Studien über Morphologie und Biologie des Bac. fusiformis verdanken wir Vincent. Er hatte ihn bei seinen Studien über die Ursache des Hospitalbrandes schon gesehen und ihn seit 1893 bei zahlreichen Fällen einer besonderen Angina gefunden. Seine Angaben in bezug auf die Form des Bacillus fusiformis treffen fast alle auch jetzt noch zu.

Darnach ist der Bacillus fusiformis ein Stäbchen, größer als der Diphtheriebacillus, 6—12 μ lang. Von dem letzteren ist er scharf unterschieden durch seine Form. Niemals werden bei ihm Keulen an einem oder beiden Enden angetroffen. Die Lagerung der Stäbchen zueinander erinnert niemals an den Löfflerschen Bacillus. Der Bacillus fusiformis zeigt in der Regel deutlich zugespitzte Enden, während der mittlere Teil leicht verdickt ist. Es entsteht so das Bild einer regelmäßig ausgebildeten Spindel. Die meisten Bacillen haben eine geringe Krümmung, ganz gestreckte Individuen sind selten. Eine typische Lagerung der Bacillen zueinander ist nicht zu beobachten, meistens liegen sie allein. Ist eine Verbindung zweier Stäbchen vorhanden, und diese sieht man nicht selten, so liegen diese hintereinander, einen nicht unterbrochenen Bogen bildend. An der Berührungsstelle ist infolge der Spindelform der beiden Stäbchen eine besonders schmale Stelle vorhanden. Näheren Einblick in die Morphologie des Bac. fusiformis gewinnt man durch die Betrachtung des gefärbten Präparates.

Er ist nämlich der Färbung mit fast allen Anilinfarben zugänglich, besonders gut färbt er sich mit verdünntem Ziehlschen Karbolfuchsin. Bei der Anwendung der Gramschen Methode wird er entfärbt und nimmt Gegenfärbung an.

An dem gefärbten Bacillus fusiformis fiel den Autoren, die ihn zuerst beschrieben haben, vor allem aber Vincent, es auf, daß sein ganzer Körper die Farbe nicht gleichmäßig aufnahm, daß in dem Bacillenleib Vakuolen erkennbar waren. Diese Eigentümlichkeit, welche sehr charakteristisch für den Bac. fusiformis ist, wurde in verschiedener Weise zu erklären versucht. Vincent selber hielt diese Vakuolen für Degenerationserscheinungen, also die Bacillen, in denen sie auftraten, für Involutionsformen. Bernheim, der dieselben „vakuolenartigen Gebilde" in verschiedener Anzahl in einem und demselben Bacillus auftreten sah, äußert sich nicht über ihre Natur. Ihm fiel es aber auf, daß einzelne Individuen wie durchlöchert aussahen. Ebenso beschränkt sich Babes auf die Feststellung ihres Vorhandenseins. Neuerdings werden diese Gebilde für Kerne gehalten. Hartmann gibt von den Bac. fusiformes an, „sie besitzen meist wohlausgebildete Kerne, die sich durch Amitose vermehren". Hoelling, der sich mit den Kernverhältnissen des in Termiten vorkommenden Fusiformis termitidis und mit denen des Bac. fusiformis aus der menschlichen Mundhöhle eingehend beschäftigt hat, hat bei Anwendung der Heidenhainschen E.-H.-Methode ihre Natur als Kerne höchstwahrscheinlich machen können. Die von ihm gegebenen Bilder sprechen ganz entschieden für Kerne, wodurch der Bac. fusiformis innerhalb des Systems für Bakterien eine ganz besondere Stellung angewiesen erhält. Denn sichere Kerne konnten bei echten Bakterien bisher nicht erwiesen werden.

Die fusiformen Bacillen werden von den meisten Untersuchern unbeweglich angetroffen, jedoch scheint es nicht ausgeschlossen, daß einzelne Individuen beweglich sind. Dafür spricht, daß Graupner (nach Beitzke) Geißeln darstellen konnte. Auch Mühlens hat im Tuschepräparat von Kulturen des Bac. fusiformis Geißelzöpfe gesehen.

Daß die Kultur des Bac. fusiformis gelungen ist, kann nicht mehr bezweifelt werden. Auch die Widersprüche in den Angaben über aërobes oder anaërobes Wachstum dürfen als abgetan gelten. Kulturen des Bac. fusiformis haben Veillon & Zuber zuerst erhalten. Vincent, der bei seinen ersten Mitteilungen betonte, daß die fusiformen Bacillen nicht züchtbar seien, konnte später über positive Resultate seiner Züchtungsversuche berichten. Vor ihm schon hatten Lewkowicz und Ellermann die fusiformen Bacillen reingezüchtet. Aus den Züchtungsergebnissen dieser Autoren lassen sich die für die Züchtung des Bac. fusiformis grundlegend wichtigen Tatsachen ohne weiteres erkennen. Er wächst nur bei Sauerstoffabschluß und anscheinend nur in Nährböden, welche unverändertes tierisches Eiweiß enthalten. Genauere Beschreibung der Kultur, sowie der Technik der Züchtung gibt Mühlens. Er hat gute Resultate mit dem Ellermannschen Nährboden (1 Teil Pferdeserum, 2 Teile Agar) erhalten. In Röhrchen mit diesem Material erscheinen die Kolonien einige Zentimeter unter der Oberfläche nach 24—48 Stunden. Die einzelne Kolonie hat „ein etwas dunkleres, meist gelbliches Zentrum, von dem nach allen Seiten hellere, strahlige Ausläufer seesternartig gehen, die oft

noch kleine Verdickungen aufweisen, wodurch ein fein granuliertes Aussehen der Kolonie entstehen kann".

Die Kolonien erreichen auch nach längerem Wachstum höchstens 2—3 mm im Durchmesser. Verflüssigung des Nährbodens wurde nie beobachtet, auch keine Gasbildung. Dagegen entwickeln die Kulturen den Geruch der stinkenden Fäulnis, der lebhaft an den Foetor ex ore bei Angina Vincenti erinnert. Auf Schrägröhrchen mit Serum- oder Ascitesagar nach Buchner oder Wright erhielt Mühlens (jedoch nicht immer) feinkörnige, weißliche Kolonien, die sich in der Nähe des Kondenswassers angesiedelt hatten. In Serumbouillon ist bei anaërober Züchtung Wachstum zu erreichen. Auf der Oberfläche von Platten waren die Bac. fusiformes nicht in Reinkultur zu züchten, dagegen wuchsen sie darauf mit Streptokokken zusammen in Mischkultur. In einer solchen Mischkultur mit einer Kokkenart konnte Abel die Bacillen ohne Sauerstoffabschluß durch zwei Generationen hindurch auf Blutserum züchten.

Die bisherigen Erfahrungen über die Kultur des fusiformen Bacillus sind in neuester Zeit durch Tohl Shmamine abermals bestätigt worden. Er züchtete sie nach dem Mühlensschen Verfahren. Bei Uebertragung der Kulturen aus Serumagar in andere Nährmedien beobachtete er eigenartige Formveränderungen. In flüssigen Nährmedien (Tarozzische Bouillon mit Leberstückchen) verliert er seine typische Form und die Deutlichkeit der kernartigen Gebilde, er wird schmäler. Dabei entwickelt er stinkenden Geruch. In Zuckeragar ohne Serum ist er zum Wachsen zu bringen, verändert sich aber durch die Entwickelung langer, wie sporenhaltiger Fäden so hochgradig, daß er kaum mehr zu erkennen ist.

Eine Identität von Bac. fusiformis und der ihn begleitenden Spirochäte liegt nach Shmamine nicht vor; das geht deutlich hervor aus dem Verhalten in künstlichen Nährmedien. Der Bac. fusiformis pflegt am 2.—3. Tage schon Kolonien zu bilden, während die Spirochäte regelmäßig erst viel später, meistens jenseits des 5. Bebrütungstages zu wachsen beginnt.

Bereits ehe es gelungen war, die Reinkultur des Bac. fusiformis zu erhalten, wurden von zahlreichen Untersuchern Uebertragungsversuche mit dem bacillenhaltigen Material angestellt. Niclot & Marotte (nach Beitzke) haben bei Meerschweinchen durch Verimpfung des Materials von ulzeröser Angina, wie auch durch Verimpfung ihrer Mischkultur Abzesse erhalten, die das gleiche mikroskopische Bild boten, wie das Ausgangsmaterial. Uebertragungen gelangen bis zur dritten Passage. Silberschmidt erhielt ähnliche Resultate bei der Verimpfung von Eiter aus einem Oberschenkelabszeß, in dem massenhaft fusiforme Bacillen und Spirillen nachweisbar waren. Er sah nach der Verimpfung bei Meerschweinchen Abszesse auftreten, die aber bei der Weiterverimpfung von Tier zu Tier immer unbedeutender wurden und nach der vierten Passage überhaupt nicht mehr zu erzielen waren. Für die Frage der Pathogenität des Bac. fusiformis ermangelt diesen Versuchen jede Beweiskraft. Einen kleinen Fortschritt brachten erst die Tierversuche mit Reinkulturen, sie konnten jedoch bisher auch nur wenig Licht verbreiten. Während Lewkowicz seine Tiere nach der Injektion der Kultur je nach der Dosis nach verschiedener Zeit unter Vergiftungserscheinungen verlor, sah Mühlens bei seinen Kulturen in der Regel keinerlei pathogene Wir-

kung. Einmal erhielt er durch eine Reinkultur (V. Generation) Abszesse. Uebrigens betont Lewkowicz, daß eine Vermehrung der Bacillen im Tierkörper nicht zustande kommt, nicht einmal an der Impfstelle. Es liegt die Möglichkeit vor, daß bei seinen Tieren doch andere Umstände, vielleicht das Pepton des Nährbodens, die Giftwirkung entfaltet haben. Ellermann konnte mit seinen ganz frisch herausgezüchteten Kulturen Abszesse erzeugen, betont aber, daß diese geringgradige Pathogenität beim Weiterzüchten der Kultur auch noch verschwindet.

Die bisherigen Erfahrungen über die Fundstellen des Bac. fusiformis und ihm ähnlicher spindelförmiger Mikroben machen die Annahme wahrscheinlich, daß es sich um eine größere Gruppe von Organismen handelt, deren einzelne Vertreter unter den verschiedensten äußeren Umständen die ihnen zusagenden Lebensbedingungen vorfinden. Nach Hoelling finden sich fusiforme Bacillen im Darm von Termiten, im Blinddarm der Maus. Auch in einem Süßwassertümpel wurden fusiforme Bacillen gefunden. Wenn diese auch teilweise in der Form oder Größe von dem uns interessierenden Bac. fusiformis verschieden sind, zeigen sie doch alle typischen Merkmale jenes Mikroben.

In dem vorliegenden gedrängten Bericht ist es nicht möglich, alle Fundstellen der spindelförmigen Bacillen zu beschreiben. Es sollen lediglich die für die menschliche Pathologie wichtigen Affektionen genannt werden, welche durch das Vorhandensein des Bac. fusiformis ihr besonderes Gepräge erhalten. Im allgemeinen kann die Ansicht vertreten werden, daß die Gelegenheit für die Vermehrung des Bac. fusiformis gegeben wird, wenn Gewebe faulig zerfällt. Fast alle Affektionen mit dem Befund Bac. fusiformis sind ausgezeichnet durch ulzeröse Prozesse mit Absonderung übelriechenden Eiters. Nicht allzu selten jedoch kommt es, zumal bei Affektionen in der Mundhöhle, erst zur Bildung ziemlich derber, diphtherieähnlicher Beläge und erst später zum nekrotischen Zerfall der erkrankten Partie. Aus diesem Grund hat die Plaut-Vincentsche Angina großes praktisches Interesse. Ihr klinisches Bild kann zu Verwechslungen mit der echten Diphtherie Veranlassung geben, wenn nicht durch mikroskopische Untersuchung die wahre Natur festgestellt wird. Das mikroskopische Bild der Plaut-Vincentschen Angina muß ein ganz typisches Aussehen haben, damit es die Diagnose zu stellen erlaubt. Es finden sich dann fast ausschließlich die fusiformen Bacillen und die Spirochäten in wechselnder Zahl. Sind reichlich andere Bakterienarten sichtbar, so ist das Bild zweifelhaft, wenn nicht ein Präparat aus tieferen Schichten Aufschluß gibt. Bei dem typischen Bild sieht man zahlreiche Eiterzellen, zwischen diesen massenhaft und fast ausschließlich Spirochäten und fusiforme Bacillen. Die letzteren liegen oft in derben Paketen zusammen, deren Zusammensetzung nur am Rand kenntlich wird. Das mikroskopische typische Bild kann ganz verschieden aussehen, je nach dem mehr oder weniger reichlichen Vorhandensein der Spirochäte. Manchmal sieht man überhaupt nur Bac. fusiformis und fast keine Spirochäten, in anderen Fällen dagegen beherrschen die Spirochäten so sehr das Gesichtsfeld, daß die Bac. fusiformis gesucht werden müssen.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Verschiedenheit des mikroskopischen Bildes Hand in Hand geht mit dem klinischen Bild, derart daß dem

Vorhandensein der derben, weißen, diphtherieähnlichen Beläge das Ueberwiegen der Bac. fusiformis entspricht, während zur Zeit des nekrotischen Zerfalls entweder beide Mikroben massenhaft vorhanden sind oder die Spirochäten überwiegen. Zum mikroskopischen Nachweis der Plaut-Vincentschen Angina wird ein Ausstrichpräparat nach Gram mit Gegenfärbung durch Ziehlsche Lösung 1 : 10 oder mit dieser allein gefärbt. Ist reichliches Material vorhanden, so eignet sich zur Diagnose das Tuscheausstrichpräparat nach Burri sehr gut, wie ich es vor 3 Jahren empfohlen habe.

Auch wenn das mikroskopische Präparat typisch aussieht, ist im Interesse einer ganz einwandfreien Sicherung der Diagnose eine Kultur anzulegen und auf die Anwesenheit von Diphtheriebacillen zu prüfen.

Nach Salomon kommt es vereinzelt vor, daß die echte Diphtherie das typische mikroskopische Bild der Plaut-Vincentschen Angina zeigt, darum muß mit dieser Möglichkeit gerechnet werden. Derartige Mischinfektionen gehören zu den größten Seltenheiten. Das typische Bild der Angina Vincenti erlaubt, die Diphtherie fast immer ohne weiteres auszuschließen. Dagegen kombiniert sich die Lues nicht allzu selten mit der Plaut-Vincentschen Angina, wofür Salomon Belege geliefert hat. Bezüglich des klinischen Verlaufes und der Differentialdiagnose verweise ich auf die klinischen Lehrbücher und auf die neueren ausführlichen Arbeiten von Eisen und Hess.

Der Bacillus fusiformis wird in der gleichen Form und der gleichen Reichlichkeit bei einigen anderen Affektionen gefunden. Bernheim & Pospischill sahen das gleiche mikroskopische Bild bei Stomatitis ulcerosa, ein Befund, der mittlerweile genügend häufig bestätigt worden ist (Abel). Bei Noma wurden fusiforme Bacillen von Róna gefunden. Ob sie bei diesem Leiden, welches sich als fortschreitende Nekrose darstellt, regelmäßig vorhanden sind, ist noch nicht sichergestellt, wenn auch zahlreiche andere Untersucher ähnliche Beobachtungen gemacht haben (Perthes, v. Ranke, Blumer und Mac Farlane u. a.).

Silberschmidt fand den Bac. fusiformis in einem Oberschenkelabszeß bei einem Menschen, der in Lunge und Gehirn ebenfalls Abszesse hatte. Auch in dem Lungenabszeß wurden Bac. fusiformes gefunden. Vincent fand früher schon bei Hospitalbrand ein ganz ähnliches mikroskopisches Bild, wie er es später bei der Angina ulcerosa beschrieben hat. Babes hat 1893 bei Skorbut einen spindelförmigen Bacillus beschrieben, der aber nach Aussehen und kulturellem Verhalten mit dem Plaut-Vincentschen nichts zu tun hat.

Außer bei den erwähnten pathologischen Prozessen, bei denen eine parasitische Mitwirkung des Bac. fusiformis nicht ausgeschlossen ist, wird er an Stellen gefunden, wo er sicher saprophytisch bleibt. Vincent fand ihn bereits in der Mundhöhle von gesunden Personen. Mühlens betont, daß man ihn überhaupt in jeder Mundhöhle findet, wenn man nur an den richtigen Stellen sucht. Unter dem Zahnfleischrand, zumal an den Backenzähnen und zwischen diesen wird er wohl auch in gutgepflegten Mundhöhlen immer anwesend sein. Mühlens fand weiter fusiforme Bacillen bei Balanitis erosiva, bei harten und weichen Schankern, öfters in großen Mengen in diarrhöischen Stühlen von Kindern. In dem Maul eines an starker Schleimsekretion leidenden Löwen fand er den Bac. fusiformis und die Spiro-

chäte ebenfalls. In einer neueren Arbeit hat Blühdorn die ätiologische Bedeutung des Bac. fusiformis an reichlichem Material geprüft. Er ist dabei ebenfalls zu der Ueberzeugung gekommen, daß der Bac. fusiformis in dem Zahnbelag gesunder Mundhöhlen vorkommt und daß er bei einer ganzen Reihe von Affektionen innerhalb der Mundhöhle als reiner Saprophyt auftritt, sich dabei sogar reichlich finden kann.

Ich fand in einigen Eiterproben von Cholesteatomen den Bac. fusiformis und die Spirochäte. In einem Falle sogar so reichlich, daß dieses aus dem Ohr stammende Material im mikroskopischen Bild dem der Plaut-Vincentschen Angina ähnlich war.

Ueber die ätiologische Bedeutung des Bac. fusiformis läßt sich auf Grund der bisherigen Erfahrungen noch kein abschließendes Urteil abgeben, ebenso nicht über die Gründe dafür, daß er manchmal zu gewaltiger Vermehrung kommt, während er sonst als harmloser Saprophyt vorhanden ist. Der Bac. fusiformis ebenso wie die Spirochäte bedürfen beide augenscheinlich einer besonderen Vorbereitung des Körpergewebes, ehe sie zur Vermehrung kommen können. Worin aber diese Vorbereitung besteht, ist nicht bekannt. Andererseits ist nicht zu leugnen, daß die Plaut-Vincentsche Angina ebenso wie die oft gehäuft auftretende Stomatitis ulcerosa den Eindruck einer selbständigen Infektionskrankheit macht. Die Uebertragung von Mensch zu Mensch scheint nicht häufig zu sein. Mangelhafte Mundpflege, kariöse Zähne, luetische Prozesse bereiten wohl häufig den Boden vor, auf dem später die genannten Affektionen zur Entwickelung kommen. Die Prozesse, bei denen die Bac. fusiformes im Vordergrund stehen, sind nicht häufig. Abel fand bei mehreren hundert Anginafällen 6—8mal einen derartigen Befund, in der hiesigen Neisserschen Untersuchungsstation wurden nach einer früheren Statistik (nach Salomon) bei 737 Rachenbelägen 3 mit überwiegendem Vorhandensein von Bac. fusiformis und Spirochäten gefunden. In der Zeit vom 1. Jan. 1912 bis 1. Sept. 1912 wurde hier 6mal die Diagnose Plaut-Vincentsche Angina gestellt.

Die Anginen mit dem beschriebenen Befund sind prognostisch günstig, Todesfälle sind äußerst selten, dagegen scheinen andere Affektionen dieser Art unter Umständen bösartigen Charakter annehmen zu können. So hatte der Silberschmidtsche Fall tödlichen Ausgang genommen.

Hier wurde vor einigen Jahren ein Fall von Noma beobachtet, der sehr schnell zum Tode führte. Das mikroskopische Bild des stark übelriechenden Sekretes enthielt massenhaft den Bac. fusiformis und die Spirochäte.

Literatur.

Abel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 24, **1898**.
[1] Babes, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 43.
[2] — Arch. de méd. expér., **1893**, 1. Sept.
[3] — Septische Prozesse des Kindesalters. Leipzig, Veit & Co., **1889**.
Beitzke, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 35, **1904**.
Bernheim, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 23, **1898**.
Bernheim & Pospischill Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 45, **1898**.
Blühdorn, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 25.
Blumer & MacFarlane, Amer. journ. of med. sc., Vol. 122, **1901**.
Eisen, Inaug.-Diss. Heidelberg **1905**.

Ellermann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Gins, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.
Hartmann, siehe Mühlens & Hartmann.
Hess, Inaug.-Diss. Marburg **1906**.
Hoelling, Arch. f. Protistenkunde, Bd. 19, **1910**.
Lewkowicz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[1] Miller, Deutsche med. Wochenschr., 1888, Nr. 30.
[2] — Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig, Thieme, **1889**.
[1] Mühlens, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 20.
[2] — Tagung der fr. Ver. f. Mikrobiologie, 1912; Centralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft.
Mühlens & Hartmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
Perthes, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59.
Plaut, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 49.
v. Ranke, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 1.
Róna, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 71, **1904**; Bd. 74, **1905**.
Salomon, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 19; **1901**, Nr. 34.
Shmamine, Tohl, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 65, **1912**.
Silberschmidt, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 30, **1901**.
Veillon & Zuber, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., **1894**, Nr. 4.
[1] Vincent, Ann. de l'inst. Pasteur, **1896**, **1899**.
[2] — Ann. de derm. et de syph., **1905**, Mai.

XVI.

Die Immunität bei Diphtherie*).

Von

Prof. **E. Wernicke,**

Direktor des Kgl. Hygienischen Institutes zu Posen.

Mit 5 Figuren im Text.

I. Historisches und Immunisierungsmethoden.

Erst nachdem die Bedeutung des von Löffler im Jahre 1884 entdeckten Diphtheriebacillus durch den Entdecker selbst und andere Forscher wie Roux & Yersin, Zarniko, Escherich u. a. als des Erregers der menschlichen Diphtherie über jeden Zweifel erhaben hingestellt worden war, und nachdem weiter durch die Auffindung des Diphtheriegiftes, das der Bacillus im Körper und in den künstlichen Kulturen erzeugt, die Erregung der Krankheit durch den Diphtheriebacillus und das ganze Krankheitsbild so deutlich geworden war, wie bis dahin bei keiner andern infektiösen Krankheit, konnten Untersuchungen über die Immunität bei Diphtherie mit Erfolg in Angriff genommen werden. Wegen der Klarheit des gesamten infektiösen Prozesses zustande gekommen durch eine Intoxikation, eine Vergiftung des Organismus durch ein Infektionsgift, mußte der Blick der Forscher auf dem Gebiete der Immunität unmittelbar nach Entdeckung dieses ersten sicher festgestellten und leicht darstellbaren Bakterientoxins mit größtem Interesse sich dieser Infektionskrankheit zuwenden. Und dies um so mehr, als ja die Pasteurschen Immunisierungsmethoden bei Milzbrand, Hühnercholera und Tollwut, die anknüpften an die Jennersche Schutzpockenimpfung, so großartige Resultate schon ergeben hatten und eine gewaltige, verheißungsvolle Perspektive eröffneten.

Als nun im Jahre 1889 Kitasato den Erreger des Wundstarrkrampfes reinzüchtete und es damals l. c. S. 232 als überaus wahrscheinlich hinstellen konnte, daß auch der Symptomenkomplex des Wundstarrkrampfes durch ein von den Tetanusbacillen im Körper erzeugtes Toxin hervorgerufen würde:

„anscheinend verschwinden also die Tetanusbacillen im Tierkörper sehr schnell, nachdem sie in Reinkultur verimpft worden sind;

*) Große und wichtige, eigentlich zu diesem Kapitel gehörige Teile, wie die Lehre von den Antitoxinen im speziellen, die Wertbestimmung des antitoxischen Serums, die Beziehungen der Antitoxine zur Immunitätstheorie nach Ehrlich und anderen Forschern sind in anderen Kapiteln dieses Buches nach dem Plane des großen Gesamtwerkes behandelt.

trotzdem veranlassen sie aber ganz typischen Tetanus bei den Versuchstieren. Vermutlich produzieren die Bacillen vor ihrem Verschwinden irgend ein chemisch wirksames Gift u. s. w."

da war es sicherlich kein Zufall, daß gerade v. Behring, der mit Kitasato damals am hygienischen Institute in Berlin war, auf diese neuen Bakteriengifte, als die Ursache ganz bestimmter Krankheiten, sein Augenmerk richtete und die Tragweite dieser Forschungen, die spezifische Gifte in dem Blut und der Säftemasse der erkrankten Tiere nachgewiesen hatten, für die Immunität, die Verhütung und Heilung von Infektionskrankheiten mit weitem Blicke schon damals erkannte. Hatte er doch die Wirkungsweise des Jodoforms schon vor langen Jahren als dahingehend erklärt, daß dieses Antiseptikum bakterientötende Eigenschaften in ungewöhnlichem Sinne habe, indem es zu den Stoffwechselprodukten der Bakterien in eigenartiger Beziehung steht, dadurch daß diese Stoffwechselprodukte selbst aus dem Jodoform Jodverbindungen abspalten, die ihrerseits bakterientötend wirken. Es werden aber auch die Stoffwechselprodukte von Eiterbakterien selbst, wie das Briegersche eitererzeugende Kadaverin, durch Zusammenmischung mit Jodoform umgewandelt, so daß sie nicht mehr krankmachend, eitererregend wirken. v. Behring hatte also in dem Jodoform einen Stoff gefunden, der sich gegen die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien, die eigentlich krankmachenden Agentien richtete.

Weiter hatte v. Behring schon im Jahre 1888 die natürliche relative Widerstandsfähigkeit und Immunität erwachsener weißer Ratten gegen die Milzbrandinfektion als auf Kräften beruhend festgestellt, die im intravaskulären und extravaskulären Blute ihren Sitz haben, und die sich in der Art äußern, daß sie in der Lage sind, die in das Rattenblut hineingebrachten Milzbrandbakterien abzutöten, also, wie wir heute sagen, bakterizider Natur sind. Bei der weiteren Verfolgung der Angelegenheit hatte es sich gezeigt, daß das Blut und Blutserum vieler für Milzbrand hochgradig empfänglicher Tiere diese bakteriziden Eigenschaften dem Milzbrandbacillus gegenüber nicht besaßen. Auch durch diese Studien wurde v. Behring auf infektionswidrige Kräfte des Serums hingewiesen, die heute in der Lehre von der Immunität als die Buchnerschen Alexine und als die Ehrlichschen Komplemente eine so große Rolle spielen.

Weitere eigene Forschungen zeigten v. Behring immer mehr, wie auch in dem Blutserum künstlich immunisierter Tiere Kräfte vorhanden waren, die mit dem Bestehen und Vorhandensein der Immunität in innigster Beziehung standen. So stellte er in den glänzenden, mit Nissen zusammen durchgeführten Versuchen fest, daß zwischen Immunität eines Tieres gegen eine Bakterienkrankheit und zwischen der bakterienfeindlichen, „antiseptischen" Wirkung seines Serums sich gesetzmäßige Beziehungen nachweisen lassen. Bei den Immunisierungsversuchen von Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio Metschnikovi betonte v. Behring aber schon die Spezifität der Wirkung des Blutserums der immunisierten Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio mit folgenden Worten:

„Den größten Wert legen wir auf dasjenige unserer Versuchsergebnisse, welches den Beweis liefert, daß bei den gegen Vibrionenseptikämie (künstlich) immunisierten Meerschweinchen, durch den Akt der Immunisierung Stoffe ins Blut gelangen, bzw. in demselben gebildet werden, welche den Vibrio Metschnikovi abzutöten vermögen,

und daß die Wirkung dieser bisher noch unbekannten Stoffe sich auch in dem aus dem Blute gewonnenen Serum nachweisen läßt."

Neben der Spezifität betont hier schon v. Behring ganz besonders, daß diese Stoffe durch den Akt der Immunisierung ins Blut gelangen, bzw. dort gebildet werden, und daß sie auch extravaskulär vorhanden, also haltbar sind. Die Spezifität dieser unbekannten Stoffe bewies v. Behring dadurch, daß nur das Blut und Serum der künstlich gegen Vibrio Metschnikovi immunisierten Meerschweinchen den Vibrio allein von allen Bakterien abtötet, und bereits weiter die Entstehung spezifischer antiseptischer Körper durch den Immunisierungsprozeß durch das Experiment, bei welchem es sich zeigte, daß das Blut und Serum nicht vorbehandelter Meerschweinchen nicht spezifisch und antiseptisch gegen den Vibrio wirkt. Die 7 immunisierten Meerschweinchen erhielt v. Behring von Pfeiffer; die Tiere waren durch etwa 2-wöchige Vorbehandlung mit sterilisierten Bouillonkulturen gegen die Vibrionenseptikämie vollkommen immunisiert worden.

Nachdem v. Behring bei septikämischen Krankheiten, wie Milzbrand und Vibrionenseptikämie, diese auf die Immunität bezüglichen Tatsachen festgestellt hatte, die die Immunität auf einer chemischen Beschaffenheit des Blutes und des Serums beruhend erkennen ließen, führte er in seiner wahrhaft großartigen Arbeit über Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden ganz neue Begriffe über die bekannten Desinfektionsmittel ein. Er erweiterte die Domäne der Desinfektion durch Mitteilung neuer Desinfektionsmittel und namentlich durch die Desinfektion am lebenden Tier in bis dahin ganz unbekannter Art und Weise.

Nach diesen Arbeiten lag für v. Behring nichts näher, als bei Diphtherie und Tetanus, bei welchen Krankheiten nach nunmehriger vielfacher Feststellung der Körper nicht durch Ueberschwemmung mit Bakterien, sondern lediglich durch das sezernierte und sich in der Säftemasse und Blutbahn verbreitende Gift krank gemacht und tödlich infiziert wird, Immunisierungsversuche anzustellen. Für den Entdecker der Wirkungsart des Jodoforms auf Eiterbakterien war es namentlich, nachdem er im Jodtrichlorid ein dem Jodoform ähnlich, aber nur noch stärker wirkendes Antisepticum festgestellt hatte, das gegebene Experiment, den Versuch zu machen, ob durch solche lokal im lebenden Körper wirkende Desinfektionsmittel etwa mit den Bakterien bei Diphtherie und Tetanus auch die Stoffwechselprodukte und die Fortdauer der Sekretion unschädlich gemacht werden könnten, wie es für die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien durch Jodoformbehandlung bei lokalen Infektionsprozessen nachgewiesen worden war.

In den meisten mir bekannt gewordenen Darstellungen von der Entdeckung der Ursache der Diphtherieimmunität wird meines Erachtens nach bei der Schilderung des Werdegangs der Entdeckung ein zu geringes Gewicht auf die methodische, unendlich mühsame Bearbeitung der Desinfektion in obengenannter Arbeit gelegt, während doch bei sorgfältigerer Analyse der Entdeckung und der experimentellen Erzeugung der Tetanus- und Diphtherieimmunität die eine Desinfektion am lebenden Tiere ermöglichenden chemischen Mittel die Vorbedingung für die Entdeckung der antitoxischen oder, wie v. Behring auch anführte, antifermentativen Eigenschaften des Blutes immunisierter Tiere bildeten. Die Entdeckung der antitoxischen Eigen-

schaften des Blutes künstlich immunisierter Tiere war für v. Behring *) die logische Anregung, die sich für den Forscher aus seinen bisherigen Arbeiten über die Immunität wesentlich von selbst ergeben mußte.

Gestützt auf diese Erfahrungen machte v. Behring allein bei der Diphtherie und v. Behring in Mitarbeit mit Kitasato bei Tetanus sich daran, Laboratoriumstiere experimentell gegen Diphtherie bezw. Tetanus zu immunisieren.

Da diese Arbeiten v. Behrings die Grundlage für die moderne Behandlung der Diphtherie und des Wundstarrkrampfes beim Menschen und für die wissenschaftliche Lehre von der antitoxischen Immunität überhaupt geworden sind, so sei auf diese und eine weitere Arbeit von Kitasato, welche mit den eben erwähnten Publikationen im engsten Zusammenhange steht, etwas näher eingegangen.

v. Behring & Kitasato führen in den erwähnten Arbeiten aus, daß es ihnen bei beiden Infektionskrankheiten gelungen sei, sowohl infizierte Tiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, daß sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. Tetanus erkranken. Für den Tetanus erklären sie (l. c.):

„Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbacillen produzieren, unschädlich zu machen.“

---

*) In seinem Artikel „Immunität“ in der „Deutschen Revue“ Januar 1905, herausgegeben von Richard Fleischer (Deutsche Verlags-Anstalt in Stuttgart), nimmt v. Behring Gelegenheit gewisse historische Irrtümer, die sich auf die Priorität der Entdeckung der Antikörperimmunität beziehen, richtig zu stellen. Wegen der Wichtigkeit der Angelegenheit sei hier aus diesem Artikel nachstehendes wörtlich angeführt. Auf Seite 6 dieser Arbeit steht: „Wie um den Vorzug, die Geburtsstätte der Odyssee gewesen zu sein, sich viele griechische Städte gestritten haben, so soll auch die Idee der Antikörperimmunität schon vor ihrer Formulierung durch mich (v. Behring) in der Luft geschwebt haben. Die Diphtherieserumentdeckung wird von den Franzosen nach Paris verlegt; von den Japanern wird sie Kitasato zugeschrieben, obwohl Kitasato als Autor zusammen mit mir (v. Behring) figuriert in der im November 1890 (Deutsche med. Wochenschr., Nr. 49) veröffentlichten Arbeit, die folgenden Sätze enthält: „Nun konnte der eine von uns (v. Behring) bei seinen Studien an diphtherieimmunen Ratten und an immunisierten Meerschweinchen feststellen, daß keine der oben erwähnten Theorien uns die Immunität dieser Tiere zu erklären vermag, und er sah sich genötigt, nach einem anderen Erklärungsprinzip zu suchen. Nach mannigfachen vergeblichen Bemühungen zeigte sich in der diphtheriegiftzerstörenden Wirkung des Blutes an diphtherieimmunen Tieren die Richtung, in der die Unempfänglichkeit für Diphtherie zu suchen ist.“

„Ich (v. Behring) habe Kitasato an meinen antitoxischen Diphtheriestudien überhaupt nicht teilnehmen lassen. Mein erster und verdienstvollster Mitarbeiter auf diesem Gebiete war mein Freund Wernicke, jetzt Direktor des hygienischen Institutes in Posen. Im Jahre 1893 vereinigte ich mich mit Ehrlich, jetzt Direktor des bekannten Frankfurter Institutes, zu gemeinsamer Arbeit. Ehrlich, dem ich übrigens mit Unrecht die Wortbildung „Giftzerstörung“ gelegentlich zugeschrieben habe, hat meines Wissens zuerst im Jahre 1892, also 2 Jahre nach dem Erscheinen meiner oben zitierten Arbeit, mit seinen Diphtheriestudien begonnen. Diese Feststellung erscheint nicht überflüssig gegenüber der Legendenbildung, der unter anderem durch Dr. C. Enoch Vorschub geleistet wird, wenn er in Nr. 52 der Zeitschrift „Die Umschau“ vom Jahre 1903 fälschlicherweise die Diphtherieserumentdeckung folgendermaßen zustande kommen läßt:

„Schon Ende der achtziger und anfang der neunziger Jahre begannen Ehrlich und v. Behring ihre Versuche mit dem Gifte, das die Diphtheriebacillen produzieren, Tiere zu immunisieren, in der Hoffnung“ usw.

Mit dieser auf Experimenten basierten Erklärung war eine neue Art der Immunität begründet, die weder mit der Phagocytosenlehre, noch mit der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutes, noch mit der Giftzerstörung durch den tierischen Organismus, den drei damals gültigen Anschauungen über beobachtete Immunität, rechnet. Durch Experimente an diphtheriegiftimmunen (natürlich) Ratten und an (künstlich) immunisierten Meerschweinchen konnte v. BEHRING den Nachweis führen, daß nur die diphtheriegiftzerstörenden Wirkungen des Blutes von diphtherieimmunen Tieren das Zustandekommen der Immunität erklären. Auf Grund dieser Erfahrungen konnte dann für die künstliche Immunität bei Tetanus angeführt werden:

1) Das Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2) Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, daß sie auch im Organismus anderer Tiere wirksam bleiben, so daß man imstande ist, durch die Blut- bezw. Serumtransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

3) Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blute solcher Tiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Tieren einverleibt hat, so läßt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Tiere im Blute und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.

In seiner gründlichen Arbeit „Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift" teilt KITASATO S. 298 mit, wie es ihm zunächst nicht gelungen sei, nach den bisherigen gebräuchlichen Methoden durch die Gewöhnung an unverändertes Gift, appliziert in steigenden Mengen, Mäuse und Kaninchen zu immunisieren, wie also eine Gewöhnung an des Gift nicht eintrete, wie aber auch weiter die Injektion von steril filtrierten und erhitzten Tetanusbouillonkulturen eine Immunität gegen Tetanus nicht erzeuge. Da, so fährt KITASATO in seiner Arbeit weiter fort, Herr BEHRING mit Jodtrichlorid die Versuchstiere manchmal gegen Diphtherie immunisieren konnte, so habe ich auch damit die Tiere für Tetanus refraktär zu versucht und folgende Resultate gehabt:

Ein mittelgroßes Kaninchen erhielt 0,3 ccm Filtrat der Tetanuskultur subkutan am Rücken eingespritzt und gleich nach der Injektion bekam das Tier an derselben Stelle 3 ccm einer einprozentigen Jodtrichloridlösung. Nach 24 Stunden wurden wiederum 3 ccm derselben Lösung injiziert. Da nach 48 Stunden sich leichte Symptome des Tetanus zeigten, so wurden noch wiederholte Injektionen an die Infektionsstelle mit Gift appliziert. Das Tier genas nach 10 Tagen. Nach 14 Tagen neue Injektion mit 2 ccm Tetanusgift; darnach geringe, bald schwindende Erscheinungen von Tetanus, das Tier war also schon immunisiert. Nach weiteren 18 Tagen wiederum eine Injektion von Tetanusgift von 2 ccm. Nach 25 Tagen nochmals Injektion von 3 ccm Tetanusbouillonkultur, die so virulent war, daß eine Maus, die mit einer kleinen Oese dieser Kultur subkutan geimpft wurde, in 30 Stunden an Tetanus zugrunde ging. Schließlich wurden noch einmal nach einer Woche dem Tiere 5 ccm starkvirulenter Tetanusbouillonkultur injiziert, ohne Tetanus hervorzurufen.

Die Immunisierungsmethode bestand also in einer lokalen Behandlung mit Jodtrichlorid an der Infektionsstelle und darauf Injektion steigender Mengen von filtrierten oder unfiltrierten stark giftigen Tetanusbouillonkulturen. Nach dieser von v. BEHRING zunächst für Diphtherieimmunisierung angegebenen Methode konnte KITASATO Kaninchen gegen Tetanus in Zusammenarbeit mit v. BEHRING immuni-

sieren, und zwar gelang ihm das bei 40 Proz. der so behandelten Kaninchen, während Mäuse und Meerschweinchen gegen Tetanus auf diese Weise nicht immunisiert werden konnten. Die immunisierten Kaninchen waren aber nicht nur gegen das Tetanusgift, sondern auch gegen enorme Mengen der lebenden Tetanusbacillen immunisiert, die nicht vorbehandelte Kaninchen, in viel kleinerer Menge beigebracht, ausnahmslos zugrunde gehen ließen.

Mit dem aus der Carotis entnommenen Blute und dem sich abscheidenden Serum dieser gegen Tetanus immunisierten Kaninchens konnten nun Behring & Kitasato (l. c.) die ersten beweisenden Versuche bei Tetanus machen. Und zwar schützte dieses Blut und Serum, in Mengen von 0,2—0,5 ccm Mäusen in die Bauchhöhle injiziert, diese Tiere sicher gegen eine nach 24 Stunden erfolgende Infektion mit einer Dosis Tetanusgift oder Bouillon, die nicht vorbehandelte Kontrollmäuse nach weniger als 48 Stunden an Tetanus zugrunde gehen ließ. Ja dieses Blut bezw. Serum war schon so wirksam, daß es zuerst mit Tetanus oder Gift infizierte Tiere, bei welchen der Tetanus schon ausgebrochen war, durch Injektion in die Bauchhöhle von der Krankheit heilte. Schließlich zeigte dieses Serum auch seine enorme giftzerstörende Kraft in vitro, indem 1 ccm des Serums mit 5 ccm des Giftes gemischt dieses Gift so vollkommen ungiftig machte, daß Mäuse die 300-fache Dosis Serumgiftmischung (auf Gehalt an Gift berechnet) ohne jedes Krankheitszeichen vertrugen und dauernd gesund blieben, so wie die in den ersten Versuchen durch Blut immunisierten und geheilten Mäuse.

Blut und Serum dagegen nicht immunisierter Kaninchen, sowie das Blut von Rindern, Kälbern, Pferden, Hammeln usw. und deren Serum erwies sich weder im Reagenzglase von giftzerstörender Wirkung, noch Tieren injiziert von immunisierender oder heilender Potenz.

Auch das zirkulierende Blut lebender Kaninchen zeigte sich in keiner Art und Weise giftzerstörend, sondern vielmehr wurde konstatiert, daß das Gift bei den vergifteten Tieren sich im Blut und den Krankheitsprodukten, so z. B. in dem serösen Brusttranssudat an Tetanusintoxikation zugrunde gegangener Kaninchen in solchen Mengen findet, daß Blut oder Transsudat, Mäusen injiziert, diese Tiere an Tetanus rasch erkranken und zugrunde gehen ließen. Wir konstatieren hier schon in der ersten Arbeit, da für die Diphtherie ähnliche, gleich zu erwähnende Resultate erhalten waren, daß fast alle fundamentalen Fragen der späteren Serumtherapie in den ersten Untersuchungen v. Behrings und, man darf wohl ohne dem Ruhme des ausgezeichneten japanischen Forschers zu nahe zu treten, sagen, seines nach seinen Direktiven arbeitenden Mitarbeiters Kitasato glänzend gelöst waren. Die glücklichste Perspektive für die Heilung und Immunisierung bei der menschlichen Diphtherie und dem menschlichen Tetanus eröffnete sich vor den erstaunten Augen der genialen Entdecker, die ihre so inhaltsschwere, eine neue Aera schaffende Arbeit mit dem Goethewort schlossen: „Blut ist ein ganz besonderer Saft."

Der ersten Mitteilung v. Behrings & Kitasatos folgte die zweite Publikation v. Behrings über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren, 8 Tage nach der ersten Publikation, die wesentlich den Tetanus betroffen hatte. Da Mäuse und Ratten für Diphtheriegift, das v. Behring in seiner Herstellung und Wirkungsart

sorgfältig studiert hatte, und für die virulenten Bacillen so gut wie unempfänglich sich zeigten, so war v. BEHRING auf Meerschweinchen und Kaninchen bei seinen Experimenten angewiesen. Er konnte aber auch hier den erst später mit Nutzen verwendeten Nachweis schon führen, daß ausgewachsene Hammel*) für Diphtheriebacillen sehr empfänglich sind und an der Infektion zugrunde gehen.

v. BEHRING teilte 5 Immunisierungsmethoden mit, vermöge welcher es ihm gelungen war, diphtherieempfängliche kleine Laboratoriumstiere zu immunisieren. Die erste Methode, die auch v. BEHRING angewendet hatte und als sehr zuverlässig bezeichnete, war einen Tag vor der v. BEHRINGschen Publikation gegen parasitäre Diphtherieinfektion von C. FRÄNKEL veröffentlicht worden. Sie besteht darin, daß man nach analog bei andern Krankheiten damals (cf. auch oben) erprobtem Vorgange, die Kulturen sterilisiert und Tieren mehrfach subkutan beibringt. Nach 10—14 Tagen sind dann Meerschweinchen für solche Impfungen unempfänglich, welche nicht vorbehandelte Tiere sicher töten.

FRÄNKEL hatte im Verein mit BRIEGER das von ROUX & YERSIN (l. c.) gefundene und näher beschriebene Diphtheriegift zum Gegen-

*) Der erste Versuch, betreffend die Empfänglichkeit von Schafen gegenüber virulenten Diphtheriebacillen, ist fast auf einen Zufall zurückzuführen. Bis dahin waren Experimente mit Diphtheriebacillen an Schafen noch nicht gemacht. v. BEHRING, damals im Jahre 1890 Assistent am Hygien. Institut der Universität Berlin, dessen Leiter ROB. KOCH war, hielt sich in dem Tierstall des Instituts seit längerer Zeit für Milzbrandstudien einen großen algerischen Hammel. Diese Schafe sind ja merkwürdigerweise gegen Milzbrand natürlich immun, während unsere Schafe bekanntlich in hohem Maße für Milzbrand empfänglich sind. Da dieser Hammel für Milzbrandexperimente nicht weiter verwendet werden sollte, und die Fütterung des Tieres mit großen Kosten verbunden war, so machte v. BEHRING eines Tages seinem damaligen Mitassistenten am Institute, WERNICKE, dem Verf. dieses Artikels, den Vorschlag, zur letzten Verwendung des zu beseitigenden Hammels für die Wissenschaft den Versuch zu machen, dem Tiere eine größere Dosis virulenter Diphtheriebouillonkultur subkutan zu infizieren. WERNICKE war damals schon, als v. BEHRING mit KITASATO über Tetanus arbeitete, seit April 1890, BEHRINGS Mitarbeiter auf dem Gebiete der Diphtherieimmunität, er hat an BEHRINGS Experimenten über dieses Forschungsgebiet fast von Anfang an als Mitarbeiter teilgenommen. Namentlich war es WERNICKE gelungen, damals Diphtheriebacillen von einer sehr hohen Virulenz und stark giftbildender Eigenschaft zu finden, und diese Eigenschaften bei der Weiterzüchtung für eine Reihe von Jahren zu erhalten, so daß bei den jahrelangen Arbeiten über Diphtherieimmunität mit v. BEHRING immer mit Kulturen von annähernd gleicher Virulenz und Giftigkeit gearbeitet werden konnte. Die Virulenz der damals benutzten zweitägigen Diphtheriebouillonkultur war derart, daß 0,05—0,0075 ccm Diphtheriebouillonkultur Meerschweinchen in etwa 30—48 Stunden sicher tötete. Von einer solchen Kultur erhielt der mehrerwähnte Hammel vormittags eine größere Dosis subkutan injiziert. Am späten Abend desselben Tages war, wie BEHRING und WERNICKE in tiefer Nacht damals im Tierstall noch feststellten, das Tier unter schwerster Atemnot mit hohem Fieber eigenartig erkrankt und erlag bald der Infektion. Da ein Schaf für Diphtheriebacillen nach dem Ausfall dieses Experimentes sich als empfänglich erwiesen hatte, so war es den Untersuchern damals sofort klar, daß es auch gelingen müßte, Schafe zu immunisieren, um von diesen großen Tieren größere Mengen von Immunserum zur Behandlung von Kindern zu erhalten. Dieses Experiment, das in der Geschichte der Serumtherapie nicht vergessen werden darf, war also der Ausgangspunkt für die Gewinnung von Heilserum von großen Tieren. — Im Anschluß daran machten dann v. BEHRING und WERNICKE ihre weiteren Immunisierungsversuche an Schafen, deren Ergebnisse in der gemeinsamen Arbeit, die Anfang 1892 in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten erschien, niedergelegt worden sind.

stand einer sorgfältigen Untersuchung gemacht; die Autoren waren zu der Ansicht gelangt, daß das Diphtheriegift ein giftiger Eiweißkörper sei, den sie zum Unterschied von den Toxinen als Toxalbumin bezeichneten (cf. Kapitel Bakteriengifte dieses Lehrbuches). Im Anschluß an diese Versuche studierte Fränkel (l. c.) die Beziehungen der Toxalbumine zur Entstehung der künstlichen Immunität gegen den Diphtheriebacillus. Mit Toxalbuminen konnte Fränkel eine Diphtherieimmunität bei Meerschweinen nicht erzielen, er erhielt auch ganz ungenügende Resultate der Immunisierung mit den nach Pasteurschen Methoden durch Zusatz von Kaliumbichromat oder Gentianaviolett, oder durch Züchtung bei höherer Temperatur, oder durch das Alter natürlich abgeschwächten Kulturen. Nur bei Verwendung von filtrierten oder durch einstündige Erhitzung auf 55° abgetöteten Kulturen beobachtete er Anzeichen erhöhter Resistenz gegen die Impfung mit virulenten Kulturen. Etwas günstiger, aber nicht stets zuverlässig waren die Ergebnisse bei Verwendung von 1 Stunde lang bei 100° C im Dampfkochtopf sterilisierten Bouillonkulturen, während Fränkel durch Injektion von 3 Wochen alten Diphtheriebouillonkulturen, die 1 Stunde auf 65—70° C erhitzt waren, eine wirkliche Immunität durch subkutane Injektion von 10—20 ccm dieser Kulturen bei Meerschweinchen gegen parasitäre Diphtherieinfektion erhielt. Auf Grund dieser Experimente kam Fränkel zu der auch von Bouchard vertretenen Ansicht von den matières vaccinantes, die neben den toxisch wirkenden Giften als immunisierende Substanzen in den Kulturen vorhanden seien. Fränkel rechnete nicht mit der Giftimmunität, die v. Behring in den Vordergrund der Immunitätsfrage stellte.

Die zweite Methode v. Behrings bestand darin, daß er nach Feststellung der Wirksamkeit des Jodtrichlorids bei Injektion an der Infektionsstelle im lebenden Körper auf die infizierenden Diphtheriebacillen und ihre Stoffwechselprodukte, 4 Wochen alte giftige Kulturen mit Jodtrichlorid im Verhältnis von 1:500 versetzte und das Mittel 24 Stunden lang auf Gift und Kultur in vitro einwirken ließ. Solche Jodtrichloridkulturen wurden in Mengen von 2 ccm Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert. Nach 3 Wochen erwiesen sich diese Tiere gegen eine für normale Meerschweinchen tödliche Kulturmenge von Diphtheriebacillen immun. Bei der 1. und 2. Methode sind es die Stoffwechselprodukte der D.-B., die in den Kulturen erzeugt werden, welche die Meerschweinchen immunisieren.

Die dritte Methode v. Behrings zeigt, daß auch die im Körper der durch eine künstliche Diphtherieinfektion und Intoxikation zugrunde gegangenen Tiere vorhandenen Stoffwechselprodukte Tieren in mäßiger, nicht tödlicher Dosis einverleibt eine Immunität erzeugen können. Fast regelmäßig findet man bei Meerschweinchen, die nach einer Infektion mit D.-B. verendet sind, in der Pleurahöhle ein mehr weniger großes, oft bis 15 ccm betragendes Transsudat. Diese Pleuraflüssigkeit enthält keine D.-B., wohl aber deren giftige Stoffwechselprodukte, die sich im Körper bilden, denn man kann mit einer größeren Menge dieses Transsudates gesunde Meerschweinchen tödlich vergiften. Ueberstehen aber Meerschweinchen solche Injektion, infolge welcher sie lange Zeit krank sind, und sind sie wieder ganz gesund, so vertragen sie solche Impfungen ohne Schaden, die gesunde Tiere in 3—4 Tagen töten.

Die vierte Immunisierungsmethode ist die schon oben beim Tetanus beschriebene, die darin besteht, daß man mit gifthaltigen D.-Kulturen infizierten Meerschweinchen an der Infektionsstelle lokal Jodtrichloridlösungen (1—2 Proz.) injiziert. So konnte v. Behring durch lokale Jodtrichloridinjektionen die Tiere bis 6 Stunden nach der Infektion noch am Leben erhalten. Die Tiere wurden schwer krank, bekamen große Haut- und Unterhautnekrosen an der Infektionsstelle der Kultur, die sich abstießen und ganz allmählich im Verlaufe von Wochen heilten. Unter den nekrotischen Schörfen waren bis 3 Wochen nach der Infektion lebende und virulente D.-B. nachweisbar. Auch andere chemische Mittel, die v. Behring im Vereine mit Boer prüfte, wie außer Jodtrichlorid noch Goldnatriumchlorid; Naphthylamin, Trichloressigsäure und Karbolsäure, waren gelegentlich geeignet, diphtherieinfizierte Meerschweinchen durch lokale Behandlung zu heilen, aber alle standen dem JCl_3 an Sicherheit des Erfolges und an Wirksamkeit nach. Daß auch bei dieser Methode der Immunisierung der Erfolg auf die durch die Chemikalien im Körper der Versuchstiere beeinflußten Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist, erscheint sicher.

Eine fünfte Immunisierungsmethode, die meines Wissens zur Erzeugung der Immunität bei Diphtherie nie wieder verwertet worden ist, beruht auf der subkutanen Injektion von Wasserstoffsuperoxyd in die Unterhaut der zu immunisierenden Tiere vor der Infektion und hat mit Stoffwechselprodukten der Bakterien nichts zu tun.

Bei allen fünf Immunisierungsmethoden, gleichgültig welche von ihnen zur Erzeugung der Immunität bei Kaninchen oder Meerschweinchen herangezogen worden war, konnte v. Behring nicht nur eine Immunität gegen die lebenden und virulenten Diphtheriebacillen, sondern auch gegen ihre Toxine nachweisen, die man am besten durch Filtration älterer Kulturen erhielt. Die eingetretene Immunität selbst gegen größere Giftmengen und Kulturen ließ sich aus dem völligen Ausbleiben aller lokalen und allgemeinen Krankheitssymptome deutlich erkennen. Als Ursache der eingetretenen Immunität konnte v. Behring die Tatsache feststellen, daß das im Körper zirkulierende Blut, aber auch das extravaskuläre in vitro das Diphtheriegift unschädlich macht, und daß solches Blut immunisierter Meerschweinchen therapeutische Heileffekte bei diphtherieinfizierten Tieren hervortreten läßt.

Den Diphtheriebacillen aber gegenüber selbst entfaltet Blut und Serum im Gegensatz zu den früheren positiven Resultaten v. Behrings bei der Vibrionenseptikäme nicht die geringsten bakteriziden Eigenschaften, ja die Kulturen von Diphtheriebacillen, die in Immunserum wuchsen, schienen eher in ihrer Giftigkeit vermehrt zu sein.

Die drei ersten Immunisierungsmethoden beruhten auf der Beeinflussung der Stoffwechselprodukte der Diphtheriebacillen innerhalb oder außerhalb des Körpers durch Hitze oder Jodtrichlorid, und diese Stoffwechselprodukte waren die Ursache für die zustande kommende Immunität, aber auch die unbeeinflußten Stoffwechselprodukte des dadurch giftigen Pleuratranssudates konnten Immunität hervorrufen.

Der Grund für die einmal zustande gekommene Immunität im immunen Tiere war durch den Nachweis der giftzerstörenden Wirkung des Blutes und Serums hinreichend erklärt. So war auch für die Diphtherie mit Ausgang des Jahres 1890 schon die experimentelle Grundlage geschaffen, auf welcher weitergebaut werden konnte, um

nach einem Heilmittel für die menschliche Diphtherie zu suchen, deren klinische Smyptome und pathologisch-anatomische Veränderungen durch verdienstvolle Arbeiten von zahlreichen bakteriologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Forschern als erzeugt durch den Löfflerschen Bacillus immer mehr erkannt wurden.

Das Jodtrichlorid und später Kresol hatten sich als stark wirksam in 0,5—1,5-proz. Lösungen gegen des Diphtheriegift und Tetanusgift erwiesen. Und so hatte v. Behring einen Stoff im Jodtrichlorid gefunden, von welchem er in seiner berühmten Abhandlung über Diphtherie sagen konnte:

„Das Jodtrichlorid ist nicht nur imstande, die mit lebender Kultur infizierten Tiere zu heilen, sondern es vermag auch solche Mengen giftiger sterilisierter Diphtheriekulturen unschädlich zu machen, die für Kontrollmeerschweinchen absolut tödlich sind, und ich halte es für wahrscheinlich, daß seine therapeutische Leistungsfähigkeit, außer durch die bakterientötende Wirkung auch durch die giftzerstörende bedingt wird.“

Auf Grund seiner bisherigen Forschungen konnte v. Behring Ende 1890 die im Blute nachweisbaren desinfizierenden Eigenschaften in bakterienfeindliche und bakteriengiftvernichtende bzw. abschwächende klassifizieren.

War v. Behring so in zielbewußter Weise zur Beantwortung der Frage nach der Ursache der Bakteriengiftimmunität bei Diphtherie und Tetanus gelangt, so tauchte vor ihm sofort das gewaltige Problem der Nutzbarmachung der bei Tieren neu gefundenen Tatsachen, die Verwendung der antitoxisch wirkenden Sera zur Heilung oder zum Schutz auch bei dem an Diphtherie erkrankten oder von der Krankheit bedrohten Menschen auf: das Problem der Blutserumtherapie durch spezifisch wirkende Blutantitoxine.

Es sei erwähnt, daß das Experiment der Uebertragung der Immunität durch Blut von Hunden, die künstlich gegen den „Staphylococcus pyosepticus“ immunisiert waren, auf Kaninchen, von Héricourt Richet, das so vielfach als die erste blutserumtherapeutische Tatsache hingestellt wird, mit der v. Behringschen antitoxischen Serumtherapie nichts zu tun hat (cf. v. Behring).

Zur Erreichung des vorgesteckten Zieles war es nötig, die Immunisierungsmethode bei Diphtherie noch auf eine breitere experimentelle Basis zu stellen, und um antitoxisches Serum zunächst auch für Tierexperimente in größerer Menge zur Verfügung zu haben, mußte der Versuch gemacht werden, größere, mehr Blut liefernde Tiere zu den Immunisierungsexperimenten zu verwenden.

Diese Arbeit wurde von v. Behring & Wernicke im Laufe der Jahre 1890 und 1891 geleistet und nach Abschluß derselben konnte auch an die Verwendung des Heilserums immunisierter großer Tiere (Schafe) beim Menschen herangegangen werden; ja am Schlusse des Jahres 1891 wurde schon von v. Behring & Wernicke ein Behandlungsversuch eines schwer diphtheriekranken*) Kindes mit Genech-

*) Die Behandlung dieses ersten Kindes, das überhaupt mit Heilserum injiziert wurde, erfolgte um Weihnachten 1891 auf der Diphtheriestation der v. Bergmannschen Klinik in Berlin in der Ziegelstraße. Die Behandlung dieses ersten Falles nahm der damalige Assistent der Klinik Stabsarzt Dr. Geissler vor, zurzeit Generalarzt in Hannover und Leiter der chirurgischen Station des Klementinenhauses daselbst.

migung Sr. Exzellenz v. Bergmann auf dessen Klinik in Berlin gemacht. Es war vorher in einer großen Versuchsreihe bei Meerschweinchen vor Herrn v. Bergmann von Wernicke die immunisierende und heilende Wirkung des Blutserums eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes bei vollkommener Unschädlichkeit des Serums demonstriert worden.

Dieser erste Behandlungsversuch eines kranken Kindes war auch insofern bedeutungsvoll, als die subkutane Injektion selbst größerer Mengen „Diphtherieheilserums" ohne irgendwelche Schädigungen, namentlich ohne Auftreten von Reizungserscheinungen seitens der Nieren glatt vertragen wurde.

Die bezeichnete Arbeit enthält bis ins Detail die Lösung aller für die Immunisierung von Tieren zur Gewinnung von Heilserum in Betracht kommenden Fragen. Sie zeigt die Heilung von Meerschweinchen durch lokale Behandlung mit Chemikalien an der Infektionsstelle des Giftes oder der Kultur, und die im Anschluß daran zustande gekommene Immunisierung dadurch, daß diese Tiere gegen spätere Infektionen und Intoxikationen selbst immun sind, und auch ein Blut in ihrem Körper haben, das das krankmachende Agens der Diphtherie, das Gift in vitro zerstört. Ihr Blut, in die Säftemasse anderer Tiere injiziert, überträgt aber auch die Immunität auf diese frischen Tiere, heilt bereits infizierte und bringt die Krankheit zum Stillstande.

Die Arbeit enthält weiter die wichtigsten Angaben über die Darstellung giftiger Diphtheriekulturen und des zur Immunisierung notwendigen Diphtheriegiftes in gleichmäßiger Wirksamkeit über die zweckmäßigste Konservierung des Giftes durch Zusatz von $^1/_2$-proz. Karbolsäure. Weiter werden neue theoretisch und praktisch wichtige Immunisierungsmethoden an Kaninchen durch intrastomachale Einverleibung des Giftes, und durch subkutane Beibringung eines Diphtheriegiftes, das aus flüssigen Bouillonkulturen nach der Methode von Roux & Yersin durch Niederschlag von Calciumchlorid erhalten und durch Erhitzung abgeschwächt worden war, angegeben.

Die Arbeit zeigt aber auch die zweckmäßigste Gewinnung des Immunserums und Heilserums von großen Tieren (Schafen), die Konservierung dieses Heilserums durch Zusatz von Karbolsäure, die Dauer seiner Wirksamkeit; weiter seine Verwendung zu Immunisierungs- und Heilzwecken und nun, was besonders wichtig ist, seine Wirkungsart in vitro und die im Körper des zu immunisierenden und heilenden Tieres. Es wird ferner in der Arbeit dargetan, daß das Serum nicht fermentartig wirkt, sondern als chemischer Körper immer bestimmte, zahlenmäßig zu berechnende Mengen von Diphtheriegift bindet. Dadurch wurde zum ersten Male eine Dosierung des Mittels für Immunisierungs- und Heilzwecke gezeigt, und nun erst eine zweckmäßige und zielbewußte Verwendung desselben beim Menschen zu Immunisierungs- und Heilzwecken ermöglicht. Die genannte Publikation zeigt ferner, daß die Immunserummengen für die Heilung erkrankter Tiere größer sein müssen als für Immunisierungszwecke, und daß um so mehr Heilserum, zahlenmäßig zu berechnen, notwendig ist, je größer die zur Infektion verwendete Giftmenge und, was eigentlich dasselbe, je weiter die Erkrankung des Individuums vorgeschritten ist.

Die Arbeit beweist weiter die Steigerungsfähigkeit der immunisierenden und heilenden Potenzen des Heilserums und den engen Zusammenhang zwischen der Höhe des eigenen Immunitätsgrades des

blutliefernden Tieres und der immunisierenden Wirkung des Blutes bei gesunden und erkrankten Tieren: sie zeigt aber auch, wie zur Anhäufung der Antitoxine in dem mit immer steigenden Giftmengen behandelten und zur Heilserumgewinnung bestimmten Tiere der Immunisierungsprozeß richtig geleitet werden muß unter sorgfältiger Berücksichtigung des gesamten Gesundheitszustandes des Tieres, und daß zur Steigerung des Immunitätsgrades immer Reaktionen des zu immunisierenden Tieres notwendig sind. Auch die leichte Möglichkeit, neue Tiere zu immunisieren, wird dargelegt, wenn man schon etwas Heilserum zur Verfügung hat, und nun Heilserum und Gift gemischt zur Herstellung der Anfangsimmunität verwendet, die dann leicht gesteigert werden kann.

Die Ueberwindung der außerordentlichen Schwierigkeiten, welche die sichere ursprüngliche Immunisierung von Meerschweinchen und Kaninchen gemacht hatte, kam bei Leitung des Immunisierungsprozesses bei großen Tieren den Experimentatoren sehr zu statten.

Löffler (zitiert nach v. Behring) erwähnt, daß er ein Meerschweinchen beobachtet habe, das nach Ueberstehen einer Impfung mit Diphtheriebacillen immun geworden sei, und später mehrfach Impfungen mit virulenten Bacillen überstanden habe; auch Hoffmann gibt an, daß er Meerschweinchen beobachtet habe, die nach einer Impfung mit älteren Diphtheriekulturen sich refraktär gegen eine solche mit frischen und virulenten gezeigt hätten. Diese Immunisierungsmethode sei bei Meerschweinchen allgemein nicht anwendbar und führe zu Mißerfolgen, während bei großen Tieren dieselbe leichter sei.

Fürwahr nach Publikation von v. Behrings & Wernickes Arbeit war es jedem einigermaßen geschulten Bakteriologen leicht, große Tiere behufs Heilserumgewinnung zu immunisieren. Dieser Zweck, andern Forschern Gelegenheit zu geben, Heilserum zu präparieren, und nun im großen und größten Maßstabe Versuche an erkrankten Menschen anzustellen, war eine besonders wichtige Absicht v. Behrings bei der Veröffentlichung.

Für die Berechnung des Immunisierungswertes des Heilserums waren inzwischen Arbeiten von Ehrlich wichtig geworden, die er im Laufe des Jahres 1891 über die dem Diphtheriegifte so nahestehenden Pflanzengifte Ricin, Abrin und Robin angestellt hatte. Die genialen Arbeiten bewiesen, daß es gelingt, durch allmähliche Steigerung der Giftzufuhr, namentlich auch vom Verdauungskanale aus Immunität gegen die äußerst giftigen Stoffe zu erzeugen, und die erzeugte hochgradig zu steigern. Die immunisierten Tiere zeigten in ihrem Blutserum, ebenso wie die gegen Diphtheriegift immunisierten, Antikörper, als Antricin, Antiabrin und Antirobin bezeichnet, die im Reagenzglase und im Tierkörper sich als antitoxisch erwiesen.

Gerade der hier zunächst zahlenmäßig sehr genau zu berechnende Nachweis der Wirksamkeit der Gifte auf die Antikörper und umgekehrt, das sicher festzustellende Verhältnis der Gifte und Gegengifte zu dem Gewichte der zu immunisierenden und zu heilenden Tiere wurde wichtig für die Immunisierung der Tiere gegen Diphtherie und für die Feststellung des Heil- und des Immunisierungswertes eines Serums. v. Behring und Ehrlich kamen hierdurch zuerst zu der später mehrfach abgeänderten Aufstellung des Begriffs der Immunisierungseinheit des Antitoxins, je nachdem durch ein in seiner

Wirkungsweise bekanntes Gift, der giftparalysierende Wert eines Blutserums, im trockenen oder flüssigen Zustande konserviert, festgestellt wurde, oder ein trockenes und vor Luft und Licht geschütztes Antitoxin (Serum) als Prüfstein für die Stärke eines Giftes und eines in seiner Wirkungsweise festzustellenden Serums diente. Für die Verwendung und Dosierung des Heilserums beim kranken Menschen war die zahlenmäßige Feststellung des Gehaltes an Immunisierungseinheiten (I.-E.) absolut notwendig, und EHRLICH war in seinen eben erwähnten Arbeiten der erste, der uns Antikörper zahlenmäßig in ihrer Wirksamkeit zu berechnen lehrte. Die Methode der Wertbestimmung der Toxine des Diphtherienormalgiftes und Normalantitoxins ist an anderer Stelle dieses Lehrbuches ausführlich behandelt.

Ich möchte hier erwähnen, daß die ursprüngliche Berechnung v. BEHRINGS & WERNICKES der Wertigkeit eines Serums, bezogen auf das Gewicht eines Meerschweinchens, das durch eine bestimmte Menge Serum gegen eine einfache tödliche Dosis von Gift immunisiert wird (z. B. 0,1 ccm Serum immunisiert sicher bei vorheriger subkutaner Injektion ein Meerschweinchen von 250 g Gewicht gegen eine nach bestimmter Zeit erfolgende, sonst in 3—4 Tagen tödlich verlaufende Giftinfektion glatt: ein solches Serum hat einen Immunisierungswert von 1 : 2500) — gleichfalls gute Anhaltspunkte über den Wert eines Serums als Immunisierungsmittel gegeben hat und auch heute noch den französischen Untersuchern, die diese Prüfungsmethode für das Diphtherieheilserum beibehalten haben, gibt. Allerdings ist die BEHRING-EHRLICHsche Methode, die in Deutschland in der staatlichen Prüfungsanstalt für Heilsera, jetzt in Frankfurt a. M., früher in Steglitz (DÖNITZ) geübt wird, für alle zur Verwendung beim Menschen kommenden Sera wissenschaftlicher, genialer und sicherer*).

Nach der Publikation v. BEHRINGS & WERNICKES (l. c.) entstanden eine größere Zahl von Arbeiten, die die Immunisierung von Tieren zu wissenschaftlichen und praktischen Zwecken zur Gewinnung von Heilserum zum Ziele hatten, alle ausgehend von v. BEHRINGS fundamentaler Entdeckung der Ursache und der Möglichkeit der Uebertragung der Immunität. Grundlegend Neues haben diese zahlreichen Arbeiten nicht ergeben, lediglich eine Bestätigung von v. BEHRINGS Entdeckung, der fortfuhr, allein oder in Mitarbeit mit BOER, KOSSEL, KNORR, EHRLICH, WERNICKE die große Entdeckung für die Behandlung der menschlichen Diphtherie zu verwerten und zu dem Zwecke auch eine erhebliche Menge von großen Tieren, Ziegen, Schafen, Pferden, Kühen immunisierte, und bei den Höchster Farbwerken von 1892 ab die Heilserumgewinnung zur Behandlung von kranken Menschen im größten Maßstabe ins Werk setzte, in bewunderungswürdiger Art und Weise,

*) Durch kaiserliche Verordnung vom 13. Dez. 1894 wurde das Diphtherieheilserum in Deutschland dem freien Verkehr entzogen und unter die Präparate eingereiht, die nur in Apotheken feilgehalten und verkauft werden dürfen, und es wurde am 20. Febr. 1895 zuerst an dem Institute für Infektionskrankheiten zu Berlin eine Kontrollstelle für Diphtherieheilserum begründet, aus welcher am 1. Juni 1896, bei der Wichtigkeit der Serumforschung, ein Institut für Serumforschung und -prüfung hervorging, das der Leitung von Prof. Dr. PAUL EHRLICH unterstellt, am 1. Oktober 1899 von Steglitz nach Frankfurt a. M. als Kgl. Institut für experimentelle Therapie verlegt wurde und im Laufe der Jahre die großartigsten Forschungsresultate auf diesem Gebiete gezeitigt hat.

auch was die Organisation betrifft. Auch der wichtigen Arbeiten von Brieger, Kitasato & Wassermann, Brieger & Cohn, Aronson, Ehrlich & Kossel u. a. m. sei hier rühmend gedacht, die alle an dem grandiosen Bau der Blutserumtherapie mitgewirkt haben, den aber v. Behring im wesentlichen durch eigene Arbeit schließlich doch allein gegründet und auch ausgeführt hat.

Recht stark wirksames Serum erhielt Wernicke schon 1892 durch Vorbehandlung von Hunden mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonkulturen, das Meerschweinchen auch bei weit fortgeschrittener Krankheit noch zu heilen in der Lage war.

Um zu zeigen, wie zuerst Schafe zur Erzielung von Diphtherieimmunserum behandelt wurden, sei ein Protokoll über ein Tier aus der Arbeit von v. Behring & Wernicke, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, S. 43, angeführt, das für die Entwickelung der Blutserumtherapie bedeutungsvoll war, weil es das erste größere Tier war, das zur Gewinnung von Heilserum immunisiert wurde.

(H. = Hammel; Gew. = Gewicht; K. = Kaninchen; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur; D.G. = Diphtheriegift).

H. Nr. 1. Gew. 14. IX. 30,2 kg, 4. I. 32,9 kg.

1891.	9. VIII.	15 ccm Blut von K. Nr. 9 intraabdominell*).
	21. VIII.	15 „ D.B.K. 13. VII. 1 Stunde 90° erhitzt subkutan
	24. VIII.	12 „ „ „ „ 1 „ 80° „ „
	27. VIII.	15 „ „ „ „ 1 „ 70° „ „
	15. IX.	13 „ „ „ „ 1 „ 65° „ „
	23. IX.	5 „ „ „ „ ICl_3 1:250 24-std. Einwirkung
	8. X.	5 „ „ „ „ ICl_3 1:250 24-std. „
	23. X.	Blutentnahme aus Ven. fac. dextr., das Blutserum hat bei Meerschweinchen immunisierende Eigenschaften.
	24. X.	8 ccm D.B.K. ICl_3 1:250 24-std. Einwirkung
	7. XI.	8 „ „ „ 1:250 48-std. „
	12. XI.	5 „ „ „ 1:250 40-std. „
	16. XI.	Blutentnahme aus Ven. fac. sin.; das Serum heilt und immunisiert Meerschweinchen.
	18. XI.	6 ccm D.B.K. ICl_3 1:300 24-std. Einwirkung
	29. XI.	7 „ „ „ 1:300 21-std. „
	3. XII.	10 „ „ „ 1:400 40-std. „
	8. XII.	6 „ „ „ 1:500 24-std. „
	29. XII.	5 „ „ „ 1:600 24-std. „
1892.	4. I.	ganz gesund.
	5. I.	Blutentnahme von 700 ccm aus der Ven. jug. dextr.
	12. I.	5 ccm D.B.K. 10. X. + ICl_3 1:600 8-täg. Einwirk.
	14. I.	3,5 „ D.G. + „ 1:500 14-täg. „
	19. I.	5,2 „ „ + „ 1:500 19-täg. „
		ganz gesund.

*) Dies Blut stammte von einem gegen Diphtherie künstlich immunisierten Kaninchen her und sollte (da es immunisiernde Eigenschaften besaß) dem Hammel injiziert, schon eine gewisse Grundimmunität geben, welche das Tier schützen sollte gegen die etwaige zu starke Injektion von erhitzter Diphtheriebouillonkultur, deren Wirkung bei Schafen ja noch nicht erprobt war. Es wurde also hier schon das Prinzip befolgt, das heute vielfach ange-

Das Protokoll zeigt, wie mühsam es zunächst war, ein Schaf gegen Diphtherie zu immunisieren, um von ihm Heilserum zu erhalten, und welche Summe von Arbeit und Beobachtung darauf verwendet werden mußte.

Das folgende Protokoll gibt Auskunft über die gelungene hochgradige Immunisierung eines Hundes mit unverändertem Diphtheriegifte und höchstvirulenten Diphtheriebouillonkulturen (aus der Arbeit von Wernicke, D.G. = Diphtheriegift, d. h. eine mehrere Monate alte Diphtheriebouillonkultur, in der die Bacillen durch Zusatz von 0,6-proz. Karbolsäure abgetötet sind; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur), das dahinter stehende Datum bezeichnet das Alter der Kultur.

Nr. V. Aeltere, langhaarige, schwarze Jagdhündin. Gewicht Anfang August 1892 21,3 kg; Anfang Mai 1893 26 kg.

1892.	1. VIII.	1 ccm D.G. subkutan
	3. VIII.	2,5 „ „ „
	8. VIII.	5,0 „ „ „
	18. VIII.	10,0 „ „ „
	23. VIII.	20,0 „ „ „
	26. VIII.	40,0 „ „ „
	28. VIII.	60,0 „ „ „
	31. VIII.	1 „ D.B.K. 25. VIII.
	8. IX.	2 „ „ 1. IX.
	19. IX.	6 „ „ 17. IX.
	29. IX.	10 „ „ 25. IX.
	16. X.	20 „ „ 8. X.
	24. X.	40 „ „ 22. X.
	2. XI.	80 „ „ 29. X.
	14. XI.	Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena saphena dextra.
	17. XI.	50 ccm D.B.K. 15. XI.
	3. XII.	Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. sin.
	5. XII.	80 ccm D.B.K. 2. XII.
1893.	7. I.	105 „ „ 16. I.
	13. II.	170 „ „ 4. II. Ein 11 kg schwerer Kontrollhund erliegt der Infektion mit 0,4 ccm derselben Kultur nach 14 Tagen.
	7. III.	Entnahme von 150 ccm Blut aus der Vena jugul. sin.
	28. IV.	Entnahme von 500 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. dextr. (das Blut ergibt 250 ccm Serum).

Das Blut dieses Hundes hatte außerordentlich hohe immunisierende und heilende Eigenschaften bei Meerschweinchen und lieferte, bei schweren Diphtheriefällen bei Kindern verwendet, günstige Behandlungsresultate (Wernicke l. c.).

Erwähnt sei, daß es Wernicke (l. c.) auch gelang, durch Verfütterung des Fleisches eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes an einen Hund dies Tier zu immunisieren; ebenso wie es sich zeigte,

---

wendet wird, um bei dem Immunisierungsprozeß Tierverluste bei den ersten Injektionen zu vermeiden. Bekanntlich wird diese Methode, zuerst Heilserum den zu immunisierenden Tieren subkutan zu injizieren und darauf mit allmählich steigenden D.G.-Dosen vorzugehen, in den Fabriken, die sich mit Heilserumgewinnung beschäftigen, vielfach befolgt.

daß bei einem Hunde auch Immunität erzeugt werden konnte durch Verfütterung des Fleisches eines an Diphtherie verendeten Schafes, so daß sowohl durch Aufnahme von Antitoxinen, als auch von Toxinen vom Magendarmkanal aus Immunität, allerdings nur geringen Grades auch bei Hunden erzeugt werden kann.

Von allen für die Heilserumgewinnung beim Menschen herangezogenen Tierarten zeigten sich aber Pferde als am allerbesten geeignet, sowohl was die Sicherheit und Schnelligkeit der Immunisierung, als auch die Höhe der zu erreichenden antitoxischen Kraft in dem Serum, wie die Leichtigkeit der Gewinnung sehr großer Serummengen betrifft, die auch noch das für die Behandlung beim Menschen Angenehme haben, daß sie bei der Injektion in der überwiegend größten Zahl der Fälle gut und leicht vertragen werden. Von v. Behring schon vorher bei seinen großen praktischen Immunisierungen herangezogen, wurden Pferde für die Blutserumgewinnung besonders von Roux & Martin empfohlen. Diese Autoren bestätigen nicht nur in schönster Weise v. Behrings und seiner Mitarbeiter Resultate, sondern lenkten auch die Antitoxingewinnung in Frankreich in sichere Bahnen, wie sie auch für die Uebertragung der Blutserumtherapie in die Praxis für die Welt und auch für Deutschland von Bedeutung wurde, da die Bestätigung eben aus Frankreich aus dem Institut Pasteur kam, ganz abgesehen davon, daß ein so bedeutender Forscher und Gelehrter wie Roux so warm für v. Behrings Entdeckung eintrat.

Roux & Martin zeigten auch, wie im Tierexperiment die experimentell erzeugte Schleimhautdiphtherie bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Seruminjektionen verhütet oder geheilt wird.

Roux immunisierte Pferde entweder nach der Methode, die auch von v. Behring & Wernicke als die beste allmählich erprobt war und schließlich auch die Immunisierung kleiner Laboratoriumstiere ermöglichte. Sie besteht darin, zuerst sehr kleine Dosen von Diphtheriegift unterhalb der tödlichen Minimaldois subkutan zu injizieren und allmählich mit der Dosis zu steigen, wenn die lokalen Reaktionserscheinungen verschwunden und Temperatur, Gewicht und Allgemeinbefinden zur Norm zurückgekehrt sind. Um Gefahren bei der Herstellung der Anfangsimmunität zu vermeiden, versetzte Roux das Diphtheriegift für die ersten Injektionen in ähnlicher Art und Weise, wie v. Behring, anstatt mit Jodtrichlorid, mit der gewöhnlichen Lugolschen Lösung, die ebenso wie das Jodtrichlorid eine Abschwächung des Diphtheriegiftes durch Jod hervorruft.

Die eventuellen Gefahren der ersten Injektionen für die zur Lieferung von Heilserum bestimmten Tiere mit sehr starken Giften lernte man in Deutschland (cf. auch Nikanoroff) dadurch vermeiden, daß man bei den ersten Injektionen zugleich Antitoxin und Toxin den Versuchstieren injizierte. Die Immunisierung gelingt so oft nicht nur gefahrloser, sondern auch schneller und besser und liefert ein stärker antitoxisches Serum. cf. oben.

Um zu zeigen, wie in Frankreich nach Roux' Vorgang Pferde behufs Heilserumgewinnung immunisiert werden, sei ein Protokoll von Roux (l. c. S. 615) angeführt:

Cheval de 7 ans, du poids de 400 kilogrammes environ. La toxine employée est très-active: elle tue un cobaye de 500 grammes en 48

heures, à la dose de $^1/_{10}$ de c.c. Elle est injectée sous la peau de l'encolure ou en arrière de l'épaule.

1er jour de l'expérience.		Injection de	$^1/_4$	c.c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$. Pas de réaction ni locale, ni générale.
2e	jour	Injection de	$^1/_2$	c.c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$.
4e, 6e, 8e	„	„ „	$^1/_2$	„	„ „ „ „
13e, 14e	„	„ „	1	„	Pas de réaction.
17e	„	„ „	$^1/_4$	„	Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.
22e	„	„ „	1	„	Toxine pure, lêger œdème, sans fièvre.
23e	„	„ „	2	„	Toxine pure, léger œdème.
25e	„	„ „	3	„	„ „ „ „
28e	„	„ „	5	„	„ „ „ „
30e, 32e, 36e	„	„ „	5	„	„ „ „ „
39e, 41e	„	„ „	10	„	„ „ „ „
43e, 46e, 48e, 50e	„	„ „	30	„	„ „ œdème assez prononcé dissipé en 24 heures.
53e	„	„ „	60	„	„ „ id.
57e, 63e, 65e, 67e	„	„ „	60	„	„ „ „
72e	„	„ „	90	„	„ „ „
80e	„	„ „	250	„	„ „ „

In dieser Art von Giften oder auch mit virulenten Diphtheriekulturen immunisiert man jetzt Pferde in allen Ländern behufs Heilserumgewinnung.

Schafe und Ziegen verwendet man nicht mehr zur Erzeugung von Diphtherieheilserum; ebenso nicht Hunde. Die letzteren Tiere sind leicht zu immunisieren und liefern sehr stark wirksames Serum, vielleicht das stärkste bisher hergestellte, aber doch nicht in großer Menge; Ziegen und Schafe sind für Diphtheriegift sehr empfänglich, gehen daher leicht noch nach langer Zeit nach der ersten Injektion an Abmagerung kachektisch zugrunde. Von durch lebende Kulturen und Gifte immunisierten Ziegen erhielten Ehrlich & Wassermann gut wirksame Antitoxine.

Auch Kühe sind außerordentlich empfindlich für Diphtheriegift und verenden während der Immunisierung behufs Gewinnung von Heilserum oft in unerwarteter Weise.

Was die Empfindlichkeit der Tiere für Diphtheriegift im allgemeinen betrifft, so hat v. Behring eine Empfindlichkeitsskala aufgestellt, die die Tiere in aufsteigender Weise so ordnet: Maus, Ratte, Hund, Meerschwein, Kaninchen, Schaf, Kuh, Pferd, Ziege. — Bei immunisierten weiblichen Tieren während der Laktation, z. B. bei Meerschweinchen, Ziegen und Kühen geht das Antitoxin in die Milch über, wie das die Arbeiten von Ehrlich, Brieger & Ehrlich, Ehrlich & Hübner, Wernicke dartun. Da das Antitoxin, wenn auch nicht so stark wie Serum, in der Milch nach Abscheidung des Kaseïns besonders in der Molke sich findet, so sind Brieger & Ehrlich auch dazu gelangt, das Antitoxin aus der Milch im konzentrierten Zustande darzustellen. Für die Behandlung der Diphtherie des

Menschen hat dies Verfahren Bedeutung nicht erlangt. Wohl aber ist die Tatsache des Ueberganges von Antikörpern in die Milch wissenschaftlich interessant, weil dadurch die Uebertragung der Immunität durch Säugung ihre Erklärung findet.

Für die Erzeugung der Immunität bei Tieren behufs Gewinnung des Heilserums ist es von allergrößter Bedeutung, stark wirksames Diphtheriegift zur Verfügung zu haben, da es nur möglich ist mit stark wirksamen Diphtheriegifte auch hohe Immunitätsgrade bei Tieren zu erzielen, wovon wieder die Stärke der Wirksamkeit der Heilsera abhängt. Im allgemeinen gilt der Satz, daß je höher die Immunität eines zur Serumbehandlung verwendeten Tieres getrieben ist, um so stärker die antitoxische Kraft des Blutserums dieses Tieres zu sein pflegt. Allerdings bestehen bei den einzelnen immunisierten Tieren darin Differenzen, die von Alter, Rasse, etwa überstandenen Krankheiten und anderen noch nicht übersehbaren Dingen abhängen. Namentlich ist es wichtig, bei der Immunisierung eines Tieres ein gleichmäßig starkes Gift in größerer Menge zur Verfügung zu haben, um ein und dasselbe Gift tunlichst bei der Immunisierung zu verwenden. Die Virulenz der Diphtheriebacillen ist verschieden, aber auch die Fähigkeit der virulenten Bacillen, in unseren künstlichen Kulturen Gifte zu bilden, ist erst recht verschieden; wenn auch Virulenz und Fähigkeit Gift zu bilden in einem gewissen Zusammenhange stehen, so ist doch nicht sicher, daß der virulenteste Diphtheriebacillus auch immer das stärkste Gift bildet. Für die Erzeugung hochgradiger Immunität bei Pferden verwendet man meist Gifte, die mindestens so stark sind, daß $^{1}/_{10}$ ccm Meerschweinchen von mittlerem Gewicht in einigen Tagen tötet. So ist denn bei der Immunisierung großer Tiere die wichtigste Angelegenheit, große Mengen starken und gleichmäßig wirkenden Giftes zur Verfügung zu haben.

Ueber die Eigenschaften des Diphtheriegiftes und seine Zusammensetzung nach EHRLICH ist an anderer Stelle dieses Werkes abgehandelt. Hier sei nur erwähnt, daß ROUX & YERSIN glauben in der Lage zu sein, Diphtheriebacillen zu veranlassen, immer starke Gifte zu bilden, wenn während des Wachstums der Bacillen ein Strom frischer Luft durch die Kulturen streicht, wie das am besten in den sogenannten FERNBACHchen Kolben stattfindet. Sicher ist das Verfahren für die Giftbildung nicht immer. SPRONK sieht in dem eventuell vorhandenen Zuckergehalt der Bouillon ein Hemmnis für die Giftbildung der Diphtheriebacillen und empfiehlt daher zur Herstellung der Bouillon schon leicht in Fäulnis übergegangenes Fleisch. Später empfiehlt er, Fleisch bei der Herstellung der Bouillon ganz zu meiden und statt des Fleischinfuses eine mit Pepton Witte hergestellte Hefenabkochung zu verwenden. PARK & WILLIAMS sowie NICOLLE empfehlen stark alkalische Bouillon bezw. frisches Fleisch, viele andere Untersucher noch andere Nährböden; sicherlich spielt der Alkaleszenzgrad eine wichtige Rolle; Säurebildung ist am besten zu verhindern eventuell auch durch Zusatz von Kreide und dergleichen; aber die Hauptsache ist, daß man zur Aussaat eine gute und stark giftbildende Kultur zur Verfügung hat, was schließlich nur durch sorgfältiges methodisches Ausprobieren der gewachsenen Kulturen möglich ist.

Die Gewinnung von Diphtherieantitoxin von Pferden ist heutzutage kein übermäßig schwieriges Unternehmen.

Gesunde und kräftige Pferde, die mit Mallein auf Freisein von Rotz und sonst tierärztlich sorgfältig untersucht sind und dauernd kontrolliert bleiben, werden mit steigenden Dosen von zunächst abgeschwächtem oder nicht abgeschwächtem Diphtheriegift subkutan injiziert. Man vermeidet am besten starke lokale und allgemeine Reaktionen, obwohl Reaktionen des Körpers nötig zu sein scheinen, um die Antitoxinbildung hervorzurufen, in Gang zu halten und zu steigern. Manche Pferde reagieren selbst auf kleine Giftmengen sehr stark, andere recht wenig. — Von Zeit zu Zeit werden aus der Vena jugularis kleine Blutproben entnommen behufs Feststellung des etwa schon vorhandenen Antitoxingehaltes. Ist der Gehalt des Serums an Antitoxin so groß, daß in 1 ccm des Serums 250 oder möglichst mehr: 400, 600 usw. Immunisierungseinheiten durch die v. Behring-Ehrlichsche Prüfungsmethode nachweisbar sind, so entnimmt man dem immunisierten Pferde vermittels einer in die zentralwärts komprimierte und nun zu einem mehrfingerdicken prallen Schlauche angeschwollene Vena jugularis das Blut, oft bei einer Entnahme 4—6—8 Liter. Das Blut wird in hohen gläsernen sterilen Standgefäßen unmittelbar aus der Kanüle aufgefangen. Die gefüllten und mit Watte verschlossenen Glaszylinder läßt man ruhig an kühlem, dunklem Orte stehen, wo sich dann aus dem Blutkuchen das vollkommen klare, bernsteingelbe Serum abscheidet. Dieses wird steril gesammelt; um es vor dem Verderben zu schützen mit Karbolsäure (Behring-Höchst, Sächsisches Serumwerk Lingner) zu 0,5 Proz., oder mit 0,4 Proz. Trikresol (Schering-Aronson), oder einem Stückchen Kampfer (oder ohne Zusatz eines Antisepticums) (Roux-Paris) versetzt und in Fläschchen zur Verwendung beim Menschen abgefüllt, nachdem der Titer, die Wertigkeit des Serums in der staatlichen Prüfungsanstalt zu Frankfurt festgestellt worden ist. Die einzelnen in den Apotheken käuflichen Fläschchen enthalten je nachdem 200—2500 eventuell mehr Immunisierungs-Einheiten. Zu bemerken ist, daß das Serum viel zu teuer ist, indem 1000 Immunisierungs-Einheiten, die einfache Heildosis, noch 3,50 Mk. kosten, während sie mit 35 Pf. hergestellt werden könnten. Man kann von jedem immunisierten Pferde alle Monate 4—6 und mehr Liter Blut erhalten*).

Unmittelbar nach der Injektion einer neuen Giftdosis fällt der Antitoxingehalt des Blutes und steigt dann wieder an, um nach 10 bis 12 Tagen seine größte Höhe zu erreichen (Salomonsen & Madsen). Auf dieser Höhe bleibt dann der Antitoxingehalt einige Zeit stehen, um dann langsam abzunehmen, bis neue Giftinjektion ihn wieder steigert oder auf alter Höhe hält. — Alle Pferde liefern nicht gleichmäßig wirksames Serum, manche schnell solches von hoher Wirksamkeit, manche stets weniger wirksames. Um gleichmäßiges Serum abzugeben, mischt man die verschiedenen Sorten. Um ein Pferd als dauernden Serumlieferanten zu behalten, muß man in regelmäßigen Zwischenräumen zwischen den Blutentnahmen immer wieder Gift injizieren. Es scheint für die Antitoxinbereitung besser zu sein an

---

*) Die umstehenden Abbildungen, welche ich der Güte Sr. Exz. Lingner verdanke, wofür auch an dieser Stelle ihm und Herrn Prof. Kolle in Bern allerherzlichst gedankt sei, zeigen die Gewinnung, Kontrolle und Abfüllung des Diphtherieheilserums, wie sie im Sächsischen Serumwerke stattfindet.

mehreren Tagen hintereinander, am besten wohl 8 Tage nach dem letzten Aderlaß, relativ kleinere Mengen von Toxin zu injizieren, als eine sehr große von 300 bis 500 ccm auf einmal.



Fig. 1. Blutentnahme aus der Vena jugularis eines diphtherieimmunisierten Pferdes behufs Gerinnung des Heilserums.

Aus den beiden Jugulares der Pferde kann man oft durch Jahre die Blutentnahme wiederholen, ohne daß die Tiere Schaden leiden;



Fig. 2. Behördliche Kontrolle des Diphtherieheilserums.

aber sehr zahlreiche starke Giftinjektionen bringen die Tiere schließlich auch herunter.

Es ist nicht uninteressant, daß manche Pferde von vornherein schon etwas Antitoxin vor jeder Behandlung im Blute zeigen; solche Tiere sollen sich nach mehrfacher Angabe besonders gut als Antitoxinproduzenten eignen.

Ueber die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Antitoxins sind genauere Angaben an anderer Stelle gemacht.

Die Immunisierung mit lebenden gifthaltigen Kulturen und Toxinen liefert bei den Tieren ein Serum, das nur antitoxisch, nicht bakterizid wirkt, und zwar werden, wie schon in den allerersten Im-

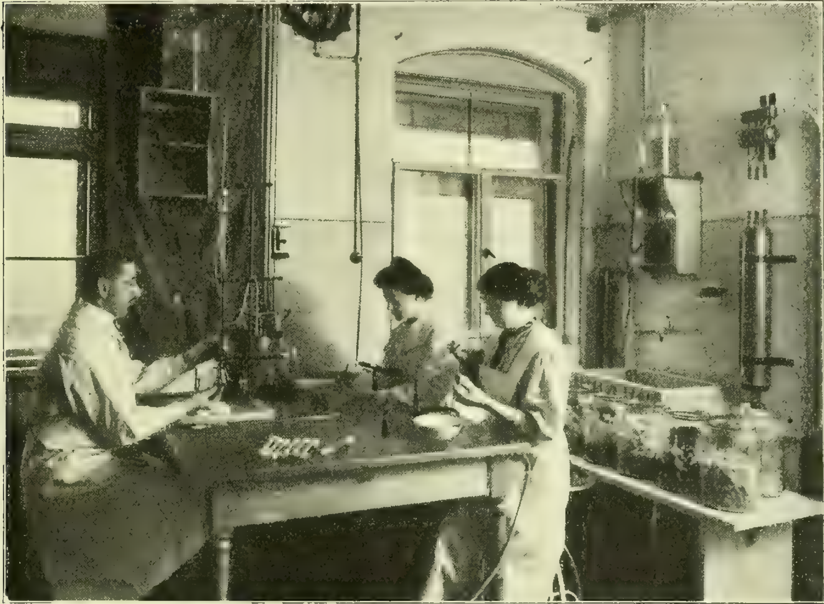


Fig. 3. Abfüllung des Diphtherieheilserums und Verteilung in die Fläschchen.

munisierungsversuchen von v. Behring (l. c.) mitgeteilt wird, die Diphtheriebacillen in ihrem Wachstum so wenig beeinflußt, daß im Gegenteil das antitoxische Serum einen trefflichen Nährboden für D.B. abgibt.

Neuerdings ist es nun v. Wassermann und unabhängig von ihm Lipstein gelungen, mit Hilfe der von ihrem Toxin befreiten Bacillenleiber, die bekanntlich vom Diphtheriegift verschiedene giftige Leibessubstanzen enthalten, die entzündungserregend wirken, und auf welche das Diphtherieantitoxin keinen Einfluß hat, — Tiere zu behandeln und von ihnen ein Serum zu erhalten, das agglutinierend und bakterizid wirkt. Versuche müssen lehren, ob solches Serum, abgesehen von dem hohen wissenschaftlichen Interesse, das es bietet, auch für manche Fälle von Diphtherie bedeutungsvoll werden wird, da das sogenannte Heilserum im Körper des kranken Menschen die Bacillen nicht beeinflußt. Die Verbreitung der Diphtheriebacillen findet im Körper in vielen Fällen doch in weiterem Umfange statt, als man ge-

meinhin glaubt. Frosch und andere Autoren haben ja schon vor vielen Jahren die Verbreitung von D.B. im Körper und im Blute nachgewiesen. Martin hat aus solchem bakteriziden getrockneten Serum Tabletten hergestellt, die von dem Patienten in den Mund genommen werden sollen, wo sich das bakterizide Serum langsam löst. Es besteht dabei die Absicht, durch dieses bakterizide Serum die im Munde vorhandenen Diphtheriebacillen abzutöten. Ob damit eine Beseitigung der Infektionserreger erreicht wird, ist noch nicht durch die Praxis bestätigt. Da die Diphtheriebacillen tief in der Schleimhaut und in den Taschen und Falten der Rachenorgane sitzen, so erscheint der Erfolg der Anwendung solchen bakteriziden Serums von vornherein recht zweifelhaft, zumal ja an sich recht stark bakterientötende chemische Mittel beim Diphtheriekranken und beim Bacillenträger bezüglich der Abtötung der Bacillen so gut wie gar keine Erfolge aufzuweisen haben.

Literatur.

Aronson, Berl. klin. Wochenschr., 1893, 1894.
Behring, Deutsche med. Wochenschr., 1882, S. 147 u. 1887, S. 422.
— Centralbl. f. klin. Med., 1888, Nr. 38.
v. Behring, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 395.
— Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 50.
— Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 52, 1893, Nr. 23, 24 u. 25.
— Blutserumtherapie, I u. II, Leipzig, Thieme, 1892.
— Die Geschichte der Diphtherie. Leipzig, Thieme, 1893.
— Allgem. Therapie d. Infektionskrankh., Urban & Schwarzenberg, 1889, S. 1006.
v. Behring ,Boer & Kossel, Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 17 u. 18.
v. Behring & Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 20.
v. Behring & Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 49.
v. Behring & Knorr, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.
Behring & Nissen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 412.
Behring & Wernicke, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 12, 1892.
Brieger, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 1891.
Brieger & Cohn, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 1892.
Brieger & Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 18.
— — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.
Brieger & Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 11.
Brieger, Kitasato & Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
Dönitz, Klin. Jahrb., Bd. 7, 1899.
Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 32 u. 49.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
— Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897.
Ehrlich & Hübner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894.
Ehrlich & Kossel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 1894.
Ehrlich & Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., 1894.
Escherich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, Nr. 1, 1890.
Fränkel, C., Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 49.
Frosch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.
Héricourt & Richet, Compt. rend. Paris, T. 107, 1888.
Hoffmann, Wiesbadener Kongreßbericht, 1887.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, 267, 1891.
Lipstein, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 46.
Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 2, 1884 u. Deutsche med. Wochenschrift, 1890, Nr. 5 u. 6.
Nikanoroff, Arch. des scienc. biol. de Saint-Pétersbourg, T. 6, 57, 1897.
Nicolle, Ann. Pasteur, T. 10, 1896.
Parck & Williams, Journ. of exper. med., Vol. 1, 164.

Roux & Martin, Ann. Pasteur, Septembre 1894.
Roux & Yersin, Ann. Past., 1888, Nr. 12; 1889, Nr. 6; 1890, Nr. 7.
Salomonsen & Madsen, Ann. Pasteur, T. 11, 1897; T. 13, 1899.
Spronk, Ann. Pasteur, T. 9, 1895.
— Ebenda, T. 12, 1898.
Wassermann, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 44.
Wernicke, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 192, 1893.
— Verhandlungen der Berl. physiol. Gesellschaft, 3. Febr. 1893.
— Festschr. zum 100-jährigen Stiftungsfest des Kgl. med.-chirurg. Friedr.-Wilhelms-Institutes, 1893.
Zarniko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, Nr. 6—8, 1889.

II. Die Heilserumtherapie bei Diphtherie und ihre bisherigen Resultate.

Die Verwendung des von Tieren erhaltenen Diphtherieheilserums beim Menschen hat zur Voraussetzung, daß erstens der Diphtheriebacillus der Erreger der Diphtherie beim Menschen ist, daß zweitens die Diphtherie durch die Wirkung des vom Körper resorbierten, in den Pseudomembranen vom Diphtheriebacillus erzeugten spezifischen Diphtheriegiftes bedingt wird, und daß drittens das in der Säftemasse des Körpers vorhandene und an die Zellen noch nicht zu fest verankerte Gift durch das in den Körper eingebrachte Antitoxin ungiftig gemacht wird, also die eigentliche Krankheitsursache durch diese ätiologische Therapie beseitigt wird.

Die Zulässigkeit der Verwendung des Serums beim Menschen, und zwar zunächst durch die Einspritzung von der Unterhaut aus, da vom Magen und Darm aus das Antitoxin nur geringe Wirkungen entfaltet, gründete sich darauf, daß im Tierexperiment gleichfalls bei der subkutanen Verabfolgung selbst sehr großer Dosen irgend welche schädliche Einwirkung nicht zu bemerken war. Weiterhin war nachgewiesen worden, daß im Blute von an Diphtherie erkrankten und verstorbenen Kindern das gleiche Diphtheriegift sich fand, wie es aus den künstlichen Kulturen des Diphtheriebacillus zu erhalten war, daß dieses Gift weiter durch das Serum immunisierter Tiere entgiftet wurde, und daß im Blute beim Menschen durch das Ueberstehen einer Diphtherieerkrankung dasselbe Antitoxin gegen Diphtheriegift auftritt, wie beim künstlichen Immunisierungsprozesse der Tiere. An späterer Stelle wird dargelegt werden, wie die Wirkung des Serums besonders durch intravenöse, aber auch durch intramuskuläre Injektion noch außerordentlich gesteigert werden kann.

Die weiteren wissenschaftlichen Grundlagen für die mit vollstem Rechte als Behrings Blutserumtherapie bezeichnete ätiologische oder spezifische Heilmethode sind im vorigen Kapitel dargelegt. Nachdem über die Unschädlichkeit des Antitoxins bei subkutaner Verwendung beim Menschen durch einige orientierende Vorversuche von v. Behring & Wernicke in den Jahren 1891 und 1892 Klarheit gewonnen war, wurden zahlreichere Versuche im Jahre 1893 von v. Behring, Boer & Kossel und von v. Behring, Ehrlich & Wassermann sowie später von Aronson und in Frankreich von Roux, Martin & Chaillou angestellt.

Aber erst nachdem das mit Diphtheriegift immunisierte Pferd als das das wirksamste Heilserum liefernde Tier erkannt worden

war, von welchem mit Leichtigkeit auch die größten Serummengen dauernd zu erhalten waren, und ein auf seinen Antitoxingehalt geprüftes und festgestelltes Heilserum von jedem Arzte leicht bezogen werden konnte, wurde von Beginn des Jahres 1894 ab in immer wachsender Verbreitung das Diphtherieheilserum allmählich in der ganzen Welt als spezifisches Heilmittel bei der Diphtherie verwendet; abgesehen von einer geringen Zahl von Aerzten, die sich zusehends verkleinert, und die aus vorgefaßter Meinung gegen ätiologische Therapie und Bakteriotherapie den Fortschritten der modernen Wissenschaft zum eigenen und ihrer Patienten Schaden nicht zu folgen vermögen.

Große Verdienste um die Anwendungsart des Diphtherieheilserums beim Menschen, um die Dosierung und um die Beobachtung des neuen Mittels auf den Gang der Erkrankung erwarben sich Kossel, Heubner, Baginsky, Soltmann, Körte, Monti, Ganghofer u. v. a. In neuerer Zeit haben auf Grund der von Dönitz, Berghans und Fritz Meyer veröffentlichten Tierexperimente, welche zeigten, daß größere Serumdosen imstande sind, Tiere noch vom Tode zu retten, die mit den einfach das Gift neutralisierenden Antitoxinmengen ebenso früh wie die Kontrolltiere starben, eine große Reihe von Aerzten, wie Wickmann, Schreiber, Krumbein, Auerbach, Blumenau, Feer, Morgenroth, Fette, Reiche, Eckert, Berlin, v. Gerloczy, Bing, Goodall, Gabriel, Colley, Fedinsky, McClanaham, Egis und Knauth durch erfolgreiche Verwendung sehr viel größerer Dosen von Heilserum als früher auch in schweren und schwersten Fällen von Diphtherie beim Menschen die Domäne der Heilserumtherapie erweitert.

Kein Mittel bei irgendeiner Krankheit hat jemals eine so sorgfältige und umfassende Beobachtung von den Aerzten an Krankenhäusern und in der Privatpraxis erfahren, als wie das Diphtherieheilserum; ebenso muß aber auch hervorgehoben werden, daß noch nie ein Mittel bei einer inneren Krankheit so gründlich durch experimentelle Laboratoriumsarbeit geprüft und in seiner Heilkraft und Heilmöglichkeit klargelegt war, bevor es der Hand des ausübenden Praktikers übergeben worden ist. So ist uns denn verständlich, daß schon im Jahre 1895 auf der 67. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte die sichere spezifische Heilwirkung des Mittels bei der menschlichen Diphtherie als über jeden Zweifel erhaben anerkannt wurde. Das Ergebnis der vom Kaiserlichen Gesundheitsamte (Dieudonné) veranstalteten Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896, die sich über 9581 mit Heilserum behandelte Diphtheriekranke erstreckte, war, daß von den Behandelten 7999 = 83,5 Proz. genesen und 1489 = 15,5 Proz. oder nach Ausscheidung der 82 schon sterbend in Behandlung genommenen Fälle 1407 = 14,7 Proz. gestorben waren. Das Verhältnis der Genesenen zu den Gestorbenen stellte sich in der neuen Aera wie 16:3, während in den Jahren 1883—1893 vor dem Bekanntwerden des Heilserums auf je 16 dem Leben erhaltene Diphtheriekranke 6 Todesfälle vorkamen, mithin vor der Serumbehandlung doppelt soviel Todesfälle.

Auf der erwähnten Naturforscherversammlung konnte v. Behring an der Hand eines riesigen Zahlenmaterials von mit Heilserum be-

handelten Fällen die Einwände der Gegner der neuen Behandlungsmethode widerlegen. Der Haupteinwand der Gegner, die verringerte Diphtheriemortalität in den Berliner Krankenhäusern sei nicht auf den Einfluß des Serums, sondern auf den stärkeren Zufluß leichter Fälle zurückzuführen, entkräftete v. Behring dadurch, daß er den Nachweis führen konnte, daß einmal die Zahl der Krankenhausfälle im Verhältnis zu den Diphtheriefällen überhaupt nicht gestiegen, sondern gesunken ist, und daß zweitens zum ersten Male seit dem Jahre 1877 der Fall zu konstatieren war, daß die Diphtheriesterblichkeit in den Krankenhäusern, wo das Serum regelmäßig verwendet wurde, niedriger war als in der Privatpraxis.

Ganz besonders beweisend für die Wirkung des Serums waren damals die Ergebnisse der Serumtherapie in dem Charitékrankenhause, im Vergleich zu den Resultaten im Krankenhause Bethanien, wo Serum damals noch nicht verwendet wurde. Während in beiden Krankenhäusern das zur Behandlung kommende Krankenmaterial durchaus gleichwertig war, hatte die das Serum verwendende Charité eine Sterblichkeit von nur 8 Proz., während in Bethanien die Mortalität 32,7 Proz. betrug. Und so zeigten damals schon zahlreiche andere Beispiele den evidenten Effekt der Heilserumbehandlung, so daß v. Behring die Ersparung an Menschenleben durch die Heilserumbehandlung in Deutschland allein auf 20000 im Jahre 1895 berechnen konnte und es als wahrscheinlich hinstellte, daß bei richtiger und allgemeiner Anwendung des Heilserums die Sterblichkeit an Diphtherie auf 5 Proz. sinken und damit 45000 (!) Menschen in Deutschland pro Jahr am Leben erhalten bleiben würden.

Je sorgfältiger und sachgemäßer das Serum in der Folgezeit angewendet wurde, um so besser waren in der Tat die Behandlungsresultate. Denn man darf mit Recht annehmen, daß frühere Angaben von mangelhafter Wirkung des Serums namentlich aus dem Auslande besonders darauf zurückzuführen sind, daß ein verdorbenes, oder in seinem Gehalte an Immunisierungseinheiten nicht richtig geprüftes Serum in nicht genügender Menge und nicht frühzeitig genug angewendet worden ist.

Das jetzt von den fünf Bezugsstellen des Serums in Deutschland hergestellte Serum, nämlich von den Fabriken zu Höchst a. M., von der Scheringschen Fabrik in Berlin, von Merck in Darmstadt, von Enoch-Ruete in Hamburg und neuerdings dem Sächsischen Serumwerke in Dresden, wird seit Jahren (cf. oben) von der staatlichen Prüfungsanstalt geprüft, und der Arzt weiß genau, wieviel Immunitätseinheiten er injiziert; darum sind die Behandlungsresultate auch gleichmäßig gute in Deutschland geworden.

Aber auch die Wirkung des Heilserums hat seine Grenzen, wie namentlich die sorgfältigen Tierexperimente von Dönitz u. a. ergeben haben. Diese zeigen, daß das Antitoxin auf das im Körper frei zirkulierende Gift gerade so giftneutralisierend wirkt, wie im Reagenzglase; ist das Gift nach Verlauf von 10 Minuten bis zwei Stunden etwa nach den experimentellen Giftinjektionen noch im Zustande lockerer Bindung mit den Zellen, so kann auch dann das Gift durch zunächst einen kleinen Antitoxinüberschuß aus der Bindung noch gelöst und unwirksam gemacht werden; darnach geht im Experi-

ment bei Kaninchen*) aber das Gift eine so feste Bindung mit den Zellen ein, daß auch die größten Antitoxinmengen nicht mehr in der Lage sind. das Gift aus seiner Verbindung mit den Zellen der Gewebe zu lösen und unschädlich zu machen; dann geht die durch das Gift erzeugte Entzündung der Organe (namentlich des Herzens, nervöser Organe usw.) ihren zum Tode führenden Gang unaufhaltsam.

Bei der menschlichen Diphtherie liegen nun zum Glück die Verhältnisse so, daß zunächst die mit der Atmungsluft oder den Nahrungsmitteln in den Rachen kommenden Bacillen auf den Mandeln und den benachbarten Schleimhäuten zu wachsen anfangen, zunächst den als Gewebsveränderung dem Blicke sich darbietenden lokalen Prozeß veranlassen, und dabei findet erst allmählich, je nach der gifterzeugenden Kraft der Bakterien die Produktion und die Resorption des Giftes statt, so daß am 1. Krankheitstage in der Regel vorwiegend wenig frei in der Säftemasse zirkulierendes Gift, noch weniger locker gebundenes und nur zum geringsten Teil bereits fest, und zwar nur an wenig ausgedehnte Zellenkomplexe verankertes Gift im Körper vorhanden ist. Je länger der lokale Prozeß besteht, und je stärkere Giftbildner die im konkreten Falle den Krankheitsprozeß veranlassenden Bacillen sind, und je mehr bindungsfähig die etwa durch einen anderen Krankheitsprozeß: Tuberkulose, Masern, Scharlach oder dergleichen geschwächten Körperelemente sind, um so größere Zellkomplexe sind mit dem Gift in durch Antitoxin nicht mehr lösbare Bindungen eingegangen, und so wird uns die allgemein konstatierte Feststellung klar, daß je früher nach dem Krankheitsbeginne mit ausreichenden Seruminjektionen begonnen wird, um so sicherer das Serum wirken, und die Krankheit zur Heilung kommen muß. Denn das Gift erzeugt den allgemeinen Krankheitsprozeß und die lokal auf den Schleimhäuten wuchernden Diphtheriebacillen verhalten sich für den Körper wie saprophytische, harmlose Bakterien, wenn das von ihnen erzeugte Gift sofort bei der Resorption durch Antitoxin ungiftig gemacht wird.

Bei der menschlichen Diphtheritis hat es nun den Anschein, als ob das erst ganz allmählich und nur in kleinen Mengen in den Körper gelangende Diphtheriegift beim natürlichen Krankheitsprozesse nicht so schnell fest verankert wird, als wenn man einem Tiere auf einmal das Gift in die Blutbahn injiziert. Es ist bei dem natürlichen Krankheitsprozesse auch daran zu denken, daß bei den natürlichen Heilbestrebungen des Körpers durch die Einwirkung der ersten aufgenommenen Giftmengen im Körper selbst eine Antitoxinproduktion stattfindet, die zunächst weitere kleinere Giftmengen zu paralysieren in der Lage ist. Zunächst also schützt der menschliche Körper sich selber, dann aber hält die Antitoxinproduktion nicht gleichen Schritt mit der Giftbildung, und der Körper erliegt der übermäßigen

*) Es muß hierbei aber nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß Tierexperimente mit Diphtheriegift bei Kaninchen angestellt nicht ohne weiteres mit dem Verlaufe der menschlichen Diphtherie in eine Linie gestellt werden können. In der Tat hat der Ausfall der Dönitzschen Tierexperimente bei manchen Aerzten die falsche Vorstellung erweckt, daß auch bei der menschlichen Diphtheritis im vorgeschrittenen Stadium auch selbst größere Mengen von Heilserum Wirkungen nicht mehr haben könnten. Auf diese Angelegenheit wird bei der weiteren Darstellung noch eingegangen werden.

Vergiftung. Das Zustandekommen der Spontanheilung der Diphtherie kann man sich ja gar nicht anders vorstellen als dadurch, daß das gebildete und im Körper kreisende Gift durch eigene Antitoxinproduktion des Körpers unschädlich gemacht wird. Die Zuführung eines fertigen Antitoxins, die sogenannte passive Immunisierung, hergestellt durch die aktive Arbeit eines durch Diphtheriegift künstlich krank gemachten Körpers (aktive Immunisierung), unterstützt so das natürliche Heilbestreben des Körpers. Daß dem so wirklich ist, beweist ja das Vorhandensein von Antitoxin im Blute der Rekonvaleszenten; ebenso wie wir seit v. Wassermanns u. a. Untersuchungen wissen, daß die natürliche Immunität gewisser Menschen bei Diphtherie darauf zurückzuführen ist, daß diese Menschen vielleicht von einer gar nicht zur Perzeption gekommenen Diphtherieinfektion her dauernd spezifisches Antitoxin in ihrem Körper produzieren, da Antitoxin ja bekanntlich relativ schnell aus dem Körper ausgeschieden wird, oder die Zellen immuner Menschen haben nach der Ehrlichschen Theorie nicht mehr die das Gift an die Zellen bindenden Rezeptoren.

Daß aber die natürliche Immunität so vieler Menschen wirklich darauf beruht, daß sie Diphtherieantitoxin dauernd in geradezu erstaunlich großen Mengen im Blute führen, das hat uns erst die schöne Arbeit von Benno Hahn gelehrt, der auch den Nachweis führte, daß namentlich Säuglinge im ersten Lebensjahre noch von dem mütterlichen Blute her ganz regelmäßig einen starken Antitoxingehalt in ihrem Blute führen. Im späteren Leben ist der weit unter den Menschen verbreitete Antitoxingehalt im Blute meist auf eine überstandene Diphtherie zurückzuführen, die aber sehr häufig wegen den oft geringfügigen Krankheitserscheinungen, die eine „larvierte" Diphtherie hervorruft, als solche gar nicht erkannt worden ist.

Was die Mengen und die Anwendungsart des aus den Fabriken bezogenen Antitoxins betrifft, so befolgte man dabei im allgemeinen bis heute folgende Methode, obwohl auch mit der Antitoxinbehandlung nicht schematisiert werden, sondern auch das Antitoxin individualisierend angewendet werden sollte.

Die in den Handel kommenden Präparate enthalten in Fläschchen verteilt verschiedene Serummengen mit einem angegebenen Gehalte an Immunisierungseinheiten. Daß der Immunisierungs- und Heileffekt eines Serums dem Gehalte an Immunisierungseinheiten direkt proportional ist, hat Marx in einer ausgezeichneten experimentellen Studie nachgewiesen und damit die Ansicht Roux', daß der präventive und kurative Effekt der Diphtherieheilsera noch besonders bestimmt werden muß, als nicht zu Recht bestehend zurückgewiesen: „die Toxin neutralisierende Kraft eines Diphtherieserums ist der Gehalt desselben an Immunitätseinheiten, und die immunisierende und heilende Wirkung eines Serums sind zwei Faktoren, die in strengster Beziehung stehen, und zwar in der Weise, daß der Immunisierungs- und Heileffekt eines Serums dem Gehalte an Immunitätseinheiten direkt proportional ist . . . . ."

Ebenso ist Belfanti zu der Ansicht gekommen, daß die Ehrlichsche Methode der Bewertung des Diphtherieserums nach seiner antitoxischen Kraft die einzig sichere Methode sei und eine Be-

stimmung der immunisierenden und heilenden Kraft des Serums, wie sie Roux und sein Schüler Cruveilhier verlangen, nicht so sichere Resultate gebe.

Neuerdings ist Kraus noch einmal gegen die Ehrlichsche Bewertungsmethode aufgetreten; indessen konnte Berghaus zeigen, daß bei der Bestimmung des Antitoxingehaltes der von Kraus & Schwoner verwendeten Seren wohl Irrtümer vorgekommen sind. Auch nach Berghaus sowie Brüstlein ist die Ehrlichsche Methode der Bestimmung des Wertes des Diphtherieheilserums die einzig richtige, so daß die heilende und schützende Kraft eines Heilserums als um so größer angesehen werden muß, je größer sein antitoxischer Wert ist.

Von der Höchster Fabrik wurde Serum abgegeben, das in einem Kubikzentimeter 250 Immunisierungseinheiten enthält, sogenanntes 250-faches Serum, daneben noch ein hochwertiges Serum, das die doppelte Menge an I.-E. in einem Kubikzentimeter enthält. So enthalten die Fläschchen Nr. 0, Nr. I, Nr. II, Nr. III je 0,8, 2,4, 4 und 6 ccm 250-faches Serum und die Fläschchen Nr. 0D, Nr. IID, Nr. IIID. Nr. IVD und Nr. VID je 1, 2, 3, 4 und 6 ccm 500-faches Serum. Man hat auch noch stärkeres Serum hergestellt, wie 1000- oder 1100-faches Serum, das in 1 ccm 1000 resp. 1100 I.-E. enthält. Das flüssige Serum ist mit 0,5 Proz. Karbol versetzt und hält sich, dunkel und kühl aufbewahrt, sicher über ein Jahr unverändert wirksam und ohne Bakterienwucherung. Noch länger haltbar ist das Serum, wenn es vorsichtig zur vollkommenen Trockne eingedampft wird. Auch solches trocknes Serumpulver wird von den Höchster Farbwerken abgegeben, das in 1 g 5000 I.-E. enthält. Zur Verwendung löst man das Pulver in sterilisiertem lauen Wasser auf, und zwar gibt man zu 0,2 g trocknen Pulvers 4 ccm Wasser und erhält dann eine Serumlösung von 250 I.-E. Stärke. Das feste Serum löst sich langsam, ein Konservierungsmittel ist dem Serum nicht zugesetzt; die Lösung hat unter sorgfältigen aseptischen Kautelen zu erfolgen.

Das Ruete-Enochsche Heilserum enthielt früher im Kubikzentimeter 150—200 I.-E.; das Diphtherieantitoxin „Merck“ im Kubikzentimeter 250 I.-E.; das Scheringsche in einem Kubikzentimeter 100 oder 200 Antitoxineinheiten. In neuerer Zeit wird auch von diesen Fabriken noch stärkeres Serum abgegeben. Als einfache Heildosis in leichten und unkomplizierten Krankheitsfällen am ersten oder zweiten Tage der Krankheit sollte man nicht weniger als 1000 I.-E., und zwar auf einmal, nicht in verteilten Dosen subkutan einspritzen. Bei vorgeschritteneren Fällen sollte man sofort nicht unter 2000 I.-E. einspritzen, ebenso verfahren in Fällen, wo Symptome seitens des Kehlkopfes vorliegen. Ist nach 24 Stunden noch keine Besserung eingetreten, so sind die Serumeinspritzungen zu wiederholen, da, wie vieltausendfältige Beobachtungen ergaben, durch das Serum an sich ernstlicher Schaden nicht angerichtet wird, sondern nur Nutzen gestiftet werden kann.

Im allgemeinen werden jetzt in allen den fünf genannten Fabriken Sera in den Handel gebracht, die im Kubikzentimeter 400—500 I.-E. enthalten. Und es scheint heute möglich zu sein mit größerer Sicherheit wie früher dauernd hochwertiges Serum mit einem Gehalt von 1000 I.-E. im Kubikzentimeter für den allgemeinen Gebrauch zu

billigeren Preisen abzugeben. Daneben sind die Methoden der keimfreien Gewinnung des Heilserums so verbessert worden, daß es möglich ist, die Sera ohne jeden Zusatz von Karbol im flüssigen Zustande abzugeben, was natürlich namentlich für die intravenöse Injektion größerer Mengen von Heilserum von größter praktischer Bedeutung ist, da man dabei die Mitinjektion des immerhin giftigen Karbols vermeidet.

Die infolge von Serumeinspritzungen beobachteten Nebenwirkungen, die wir noch zu erwähnen haben, haben mit dem im Serum vorhandenen Antitoxin nichts zu tun, sondern sind auf andere im Serum vorhandene noch unbekannte Stoffe zurückzuführen, da auch ganz gewöhnliches Serum dieselben mehr oder weniger unbequemen, aber unschädlichen Nebenwirkungen bei subkutaner Injektion erzeugt, namentlich bei Individuen, die eine Idiosynkrasie gegen Serum haben, wie andere gegen den Genuß von Erdbeeren, Krebsen, Pfirsichen usw. Je weniger Serum eingespritzt wird, um so weniger sind Nebenwirkungen beobachtet; ob die wissenschaftlich sicher sehr interessante, vielfach versuchte, aber doch absolut sicher noch nicht gelungene (Pröscher) Reindarstellung des Antitoxins hervorragende Bedeutung bei der Behandlung der Diphtherie gewinnen wird, steht dahin. Vielleicht liegen die Resorptionsverhältnisse bei reinem Antitoxin nicht so günstig wie beim Serum. Und wenn man z. B. in einem einzigen Kubikzentimeter Serum 1000 I.-E., die einfache Heildosis injizieren kann, so erscheint die Reindarstellung des Antitoxins für die Krankenbehandlung als ein nicht unabweisbares Bedürfnis. Wie Escherich konstatiert hat, kann man nach der erfolgten subkutanen Einverleibung das Antitoxin nach relativ kurzer Zeit schon im zirkulierenden Blute nachweisen. Das im Blute vorhandene Antitoxin wird rasch durch Urin, Milch usw. ausgeschieden und zwar gelangt um so mehr Antitoxin zur Ausscheidung, in je konzentrierterer Lösung es im Blute vorhanden ist. Bei der Immunisierung haben wir diese Verhältnisse noch kurz zu erwähnen.

Bei der Krankenbehandlung injiziert man das Serum mit einer sorgfältig sterilisierten und reinen Spritze nach Erhebung einer Falte wie bei einer Morphiuminjektion unter die Haut am Oberschenkel, an den Seitenteilen des Bauches, der Brust oder des Rückens, nach antiseptischer Reinigung der Haut an der Injektionsstelle. Die kleine Einstichstelle verschließt man mit Jodoformkollodium. Die durch die Serumeinspritzung in der Unterhaut gesetzte kleine Tumeszenz massiert man nicht, denn in kurzer Zeit wird das Serum von den Lymphgefäßen aufgesaugt. Erhebliche Schmerzen verursacht die subkutane Injektion außer bei dem Einstich nicht.

Was nun die Einwirkung des Heilserums auf den erkrankten Körper betrifft, so kann es nicht die Aufgabe dieses Lehrbuches sein, in eine sorgfältige klinische Analyse der beobachteten Symptome einzutreten, die in musterhafter Art und Weise z. B. von Kossel, Baginsky, Escherich, Heubner und neuerdings von Eckert u. a. beschrieben worden sind. Interessenten seien auf diese Werke verwiesen. Deshalb hier nur kurz einige Bemerkungen. Von zahlreichen Beobachtern wird übereinstimmend angegeben, daß das Heilserum bei frühzeitiger und richtiger Anwendung die früher so gefürchtete Krank-

heit so verändert, daß sie in ihrer früheren ganzen Schwere und Bedeutung nicht wiederzuerkennen ist. In welcher Weise die Sterblichkeit durch die Serumbehandlung verringert wird, dafür sollen am Schluß noch einige statistische Mitteilungen angeführt werden. Je früher die Behandlung einsetzt, um so günstiger sind die Erfolge.

Die Wirkung des Heilserums erstreckt sich einmal auf den örtlichen Krankheitsprozeß und dann auf die allgemeine Vergiftung. Daß namentlich auch die schweren Vergiftungserscheinungen durch richtige Dosierung und Anwendungsweise des Serums zum Stillstande und Rückgange zu bringen sind, ist ein Resultat der neueren Serumforschung und neueren klinischen Erfahrung. Namentlich ist es Heubner zu verdanken, daß seit dem Jahre 1908 etwa auch in Deutschland Bestrebungen einsetzen, welche eine verbesserte Verwendung und Dosierung des Heilserums bezwecken.

Schon bald nach Beginn der Heilserumbehandlung wurde festgestellt, daß die Wirkung des Serums sich in erster Linie und deutlich erkennbar gegen die diphtherischen Beläge richtet. Die Zeit der Abstoßung derselben wird herabgesetzt von etwa 8 Tagen auf 6, 5 und 4 Tage. Häufig sind am 4. Tage nach der Seruminjektion die Beläge schon verschwunden. Die Art der Beeinflussung ist so, daß bald nach der Injektion die Membranen sich nicht weiter ausdehnen. Es bildet sich zunächst eine gerötete Demarkationslinie an der Grenze der Beläge gegen das Gesunde, die Membranen lösen sich vom Rande her ab und werden abgestoßen, oder aber sie schmelzen allmählich ein, werden weicher und dünner, lösen sich auf und verschwinden schließlich.

Die rasche Abstoßung und die Verhinderung der weiteren Ausbreitung der Membranen ist, wie neuerdings auch wieder Wieland, Escherich und Eckert hervorheben, letzterer auf Grund der reichen Erfahrungen auf der Heubnerschen Klinik, von außerordentlicher Bedeutung. Mit Recht betont Eckert, dessen trefflichen Darstellungen ich hier vielfach gefolgt bin, daß durch keine lokale Behandlung eine so nachhaltige Säuberung des Mundes und Rachens erfolgt, wie durch die Seruminjektion. Dadurch wird natürlich eine große Menge infektiösen Materiales aus Mund und Rachen mechanisch entfernt und die weitere Giftbildung so wesentlich eingeschränkt. Es darf an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß v. Bergmann bei Behandlung des ersten Diphtheriefalles Ende 1891 auf seiner Klinik durch Wernicke damals den Vorschlag machte, neben den subkutanen Injektionen das Serum zur Beseitigung des schon in den Membranen gebildeten, aber noch nicht resorbierten Diphtheriegiftes auch so zu verwenden, daß fein gepulvertes, getrocknetes Heilserum, über welches v. Behring & Wernicke damals schon verfügten, mit einem Pulverbläser auf die erkrankten Partien verstäubt wird. In der ersten Auflage dieses Lehrbuches schrieb der Verf. Seite 1081: „Da an Ort und Stelle, wo die giftproduzierenden Bakterien sitzen, auch zunächst das meiste Gift ist, so empfiehlt es sich für die Behandlung mit Antitoxinlösungen gurgeln und bei Tracheotomien und Intubationen versprayte Serumlösungen inhalieren zu lassen.“ Verf. ist bei mehreren Fällen so vorgegangen und glaubt damit Nutzen gestiftet zu haben.

Wenn man auch bisher im allgemeinen der Ansicht war, daß das Heilserum im wesentlichen antitoxische und keine bakterienzerstören-

den Eigenschaften besäße, so haben frühere Versuche von Ransom bewiesen, daß in der Tat das Heilserum auch erhebliche bakterizide Eigenschaften besitzt. Ransom konnte bei gleichzeitigen Injektionen von virulenten Diphtheriebacillen und Heilserum in die Bauchhöhle von Meerschweinchen nicht nur zeigen, daß diese Tiere gesund und am Leben blieben, sondern auch den Nachweis führen, daß die Diphtheriebacillen dabei zugrunde gingen und in Splitter zerfielen. In neuerer Zeit wird ja bekanntlich auf eine so strikte Unterscheidung zwischen antitoxischen und bakteriziden Seris kein so wesentlicher Nachdruck mehr gelegt, wie dies v. Behring in der ersten Zeit auch mit Rücksicht auf die Einführung der antitoxischen Serumtherapie getan hat. Indessen ist der bakterizide Wert des Heilserums leider nicht so groß, daß wir z. B. durch Gurgeln die Diphtheriebacillen aus den erkrankten Partien in Mund und Rachen beseitigen können. Die in den letzten Jahren namentlich in den neu errichteten Untersuchungsstationen für die Seuchenbekämpfung angestellten Untersuchungen haben immer mehr das für die Weiterverbreitung der Diphtherie so wichtige Resultat ergeben, daß Diphtheriebacillen nach überstandener Krankheit noch monatelang, ja auch jahrelang in und auf den Schleimhäuten des Mundes, des Rachens und der Nase persistieren können, und daß das gleiche auch auf den Schleimhäuten von Personen der Fall sein kann, die an Diphtheritis niemals erkrankt waren, sondern nur irgendwie von einem Erkrankten her die Bacillen aufgenommen haben.

Die Einwirkung des Heilserums auf die diphtherischen Beläge, die glückliche Beeinflussung der Oberflächendisposition der Schleimhäute nach Escherich, ist für den günstigen Verlauf der Diphtherie von allergrößter Bedeutung. Sie ist darum so bedeutungsvoll, ja in vielen Fällen lebensrettend, als unter der Wirkung des Serums die Beläge sich nicht weiter ausdehnen und, wie alle Kliniker hervorheben, wenn der Kehlkopf z. B. bei einem Falle von Diphtherie noch nicht befallen war, nicht auf den Kehlkopf herabsteigen. So wird durch das Serum der Eintritt der Kehlkopfstenose verhindert, ebenso geht die Erkrankung unter dem Einflusse des Serums nicht auf die Bronchien über. Wo aber schon stenotische Erscheinungen seitens des Kehlkopfes vorliegen, die in der Vorserumzeit meist zur Larynxstenose führten, welche eine Tracheotomie oder Intubation erforderten, da gehen unter dem Einflusse des Serums diese stenotischen Erscheinungen bei Stenosen ersten Grades in früher nicht bekannter Weise zurück, so daß operative Eingriffe unnötig werden. Siegert führt in dieser Beziehung an, daß von 47 in der Vorserumzeit wegen Larynxstenose operierten Kindern heute fast die Hälfte vor der Operation bewahrt bleiben. Wird aber eine Operation doch nötig, so verbessert das Serum die Heilungschancen ganz außerordentlich. Die Zahl der früher wegen Larynxstenose zur Operation kommenden Kinder ist heute von 100 auf 40 zurückgegangen. Aber auch Stenosen zweiten Grades, bei denen schon stärkere Atemnot besteht, sieht man unter dem Einflusse des Serums in früher ganz unbekannter Art und Weise zurückgehen. Diese Tatsache ist um so wichtiger, als sie nun in solchen Fällen noch Erfolge von der sehr viel schonenden Intubation erhoffen läßt, wo früher Tracheotomien unvermeidbar wurden; namentlich wird durch die Hemmung des Weiter-

wachsens und das schnellere Abstoßen der Membranen im Kehlkopf bedingt, daß der Tubus nur kürzere Zeit zu liegen braucht, wodurch die Gefahr einer Geschwürsbildung erheblich vermindert wird.

Wer wie der Verf. dieses Artikels als junger Arzt im Jahre 1884 auf der Kinderstation der Charité unter dem unvergeßlichen Henoch noch den ganzen Schrecken der Diphtherie der Vorserumzeit kennen gelernt hat, der versteht, welchen Segen das Diphtherieheilserum allein dadurch gebracht hat, daß wir in ihm das einzig wirkungsvolle Mittel haben, um den deszendierenden Croup in der großen Mehrzahl der Fälle zu verhindern. So richtet sich das Behringsche Heilserum auch besonders wirkungsvoll gegen den früher fast stets tödlichen Maserncroup, namentlich wenn hier schon bei den allerersten Zeichen einer Kehlkopfaffektion Serum verwendet wird.

Wenn die Membranen auf den erkrankten Rachengebilden infolge der Seruminjektionen oft wie Schnee vor der Sonne dahinschwinden und einschmelzen, so wird damit zugleich der in vielen Fällen so ekelerregende Foetor ex ore entfernt, für dessen Beseitigung es nach Eckert gar kein zuverlässigeres, sichereres Mittel gibt, als die Serumbehandlung. Mit dem Verschwinden des Fötors und der Abstoßung der Membranen bessert sich der Zustand der Kranken außerordentlich, der Appetit stellt sich wieder ein. Namentlich gehen aber auch die oft sehr starken Drüsenschwellungen und die brettharten periglandulären, ödematösen Schwellungen am Halse mit den sich abstoßenden Membranen oft überraschend schnell zurück.

Durch nichts dokumentiert sich aber mehr der direkt heilende Charakter des Heilserums, als durch die oft geradezu wunderbare Einwirkung auf das Allgemeinbefinden des Kranken. Vor der Injektion schwerkranke Kinder sieht man häufig mehrere Stunden nach der Injektion spielend und nach Nahrung verlangend aufrecht im Bette sitzen, und dabei sind im Halse die erkrankten Partien noch wenig zurückgebildet. Heubner war wohl der erste, der auf das Verhalten der Temperatur bei den mit Heilserum injizierten Kindern hinwies. In vielen Fällen fällt das Fieber fast kritisch zur Norm ab, oder kehrt viel schneller als ohne Serumwirkung dahin zurück, um dann dauernd normal zu bleiben. Ueber eine eventuell günstige Beeinflussung des Pulses sind die Ansichten noch geteilt. Fritz Meyer, der im Experiment am sorgfältigsten diese Angelegenheit untersucht hat, konnte eine Aufhebung einer bereits eingetretenen Blutdrucksenkung durch Seruminjektionen nicht feststellen, dagegen beobachtete er eine Verhütung oder Verzögerung des Eintritts einer Blutdrucksenkung. Um den Blutdruck zu heben, empfiehlt Fritz Meyer namentlich die Verabfolgung von Adrenalin. Andere Aerzte, wie auch Widerhofer, wollen eine Verminderung der Pulszahl unter Serumwirkung festgestellt haben, doch konnte Eckert durch Serum allein auch bei den größten intravenös verabfolgten Serumdosen eine bereits eingetretene diphtherische Blutdrucksenkung nicht bessern.

Obwohl die auffallende Besserung des Allgemeinbefindens eines Diphtheriekranken nach der Seruminjektion darauf hinweist, daß die Serumwirkung sich auch gegen die Intoxikation richtet, haben doch

erst die schon einmal oben erwähnten Experimente von Dönitz, die von Marx, Berghaus, Meyer, Roux & Cruveillier bestätigt und erweitert sind, ergeben, daß das Diphtherieheilserum auch auf die durch die Verankerung des Toxins an die Zellen gesetzten Schädigungen, also auf eine Vergiftung, heilend einwirkt. So konnte Dönitz zeigen, daß schwach mit der $1^1/_2$-fachen tödlichen Dosis des Diphtheriegiftes vergiftete Tiere 6—8 Stunden nach der Intoxikation durch große Heilserumdosen noch gerettet werden konnten, während bei stärkerer Vergiftung, z. B. mit einer 7-fach tödlichen Dosis, dies schon nach $1—1^1/_2$ Stunden nicht mehr möglich war, und bei noch stärkerer Vergiftung mit noch größeren Dosen auch nach noch viel kürzerer Zeit und in noch größeren Dosen eine Entgiftung nicht mehr erfolgte. Es geht aus diesen Versuchen aber doch hervor, daß eine noch nicht allzu lange und allzu fest erfolgte Bindung des Giftes an die Körperzellen durch Heilserum wieder rückgängig gemacht werden kann. Auf die Unterschiede zwischen einer experimentellen Tiervergiftung und der im Laufe einer Diphtherieerkrankung sich einstellenden Zellvergiftung habe ich schon hingewiesen, und so wirkt denn in Wirklichkeit das Heilserum beim Menschen, wie wir noch darzulegen haben, vielfach auch gegen bereits eingetretene Vergiftungen. Daß namentlich eine toxische Nephritis durch Heilserum günstig beeinflußt wird, haben die verschiedensten Beobachter hervorgehoben. Heubner, Baginsky und Escherich haben dies gleichfalls betont und namentlich darauf hingewiesen, daß das Serum zunächst auf die Nieren in keiner Art und Weise schädigend einwirkt, wie dies häufig angenommen wurde. Daß aber auch andere bereits eingetretene Intoxikationen durch Heilserum günstig beeinflußt werden können, ist ein Ergebnis der neueren Untersuchungen und klinischen Erfahrungen, wobei namentlich eine früher nicht angewendete Erhöhung der Serumdosen ausschlaggebend war; bei der bisher in Deutschland meist gebräuchlichen Verwendung von relativ kleinen Dosen von Heilserum wurde, wie das Heubner hervorgehoben hat, ein besonderer heilender direkter Einfluß auf bereits eingetretene Intoxikationen häufig vermißt, und insbesondere wurde bei der Diphtheria gravissima eine Heilwirkung des Serums meist nicht konstatiert.

In den letzten Jahren sind nun erfolgreiche Bestrebungen zutage getreten, die bisherigen an sich sehr guten Erfolge der Heilserumtherapie noch zu verbessern und die Domäne der Heilserumtherapie zu erweitern. Wie v. Behring & Wernicke in ihren ersten Arbeiten schon hervorhoben, wirkt das Serum um so besser und sicherer, je frühzeitiger es nach Beginn der Erkrankung angewendet wird, wie ja auch vieltausendfache praktische Erfahrung in den 18 Jahren Heilserumtherapie bisher bestätigt hat. Die mehrfach erwähnten Tierversuche von Dönitz, Berghaus u. a. lehrten eindringlich, wie namentlich zur Heilung und Kupierung der Vergiftungserscheinungen eine möglichst frühzeitige Verwendung des Serums vonnöten sei. Praktiker äußerten sich auch dahin, daß frühzeitige Anwendung des Diphtherieheilserums imstande sei, toxische Diphtherie ganz zu verhindern, und daß die gefürchteten postdiphtherischen Lähmungen um so seltener und wenn überhaupt auch nur leichter aufträten, je früher eine Serumtherapie einsetzte. Für die Praxis kommt für die schnelle Heilung der Krankheit und für die Verhütung schwerer

Krankheitserscheinungen alles darauf an, dem Kranken das Heilserum so früh wie möglich beizubringen. Jeder Verdacht auf Diphtherie erfordert die sofortige Anwendung des Heilserums. Stunden des Zauderns können hier schon unendlich schaden. Namentlich wäre es vollkommen falsch gehandelt, mit der Verwendung des Diphtherieheilserums warten zu wollen, bis die bakteriologische Untersuchung des einer Untersuchungsstation zugesandten Rachenabstriches ein positives Resultat ergeben hat. Das wäre unverantwortlich gehandelt, da das Leben des Patienten von einer frühzeitigen Injektion abhängt. Bedenken in dieser Angelegenheit seitens des Arztes und törichte Besorgnis vieler Eltern vor einer in der Tat nicht vorhandenen Schädlichkeit des Heilserums haben manchen Fall von Diphtherie tödlich enden lassen, den frühzeitige Injektion sicher gerettet hätte.

Die experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen der neueren Zeit haben aber auch noch gezeigt, daß die bis heute von den Praktikern fast ausschließlich geübte subkutane Beibringung des Serums der intravenösen, intralumbalen oder intramuskulären Injektion gegenüber den großen Nachteil hat, daß die Serumwirkung bei ihr allzu langsam erfolgt. Wenn Lemaire auch zeigen konnte, daß Pferdeserum zwei Stunden nach subkutaner Verabfolgung im Blute schon nachweisbar sei, so lehrten doch weitere Untersuchungen, daß erst 24 Stunden nach einer Injektion das verabfolgte Antitoxin in größeren Mengen im Blute vorhanden sei, und daß gar erst nach 2—3 Tagen die größten Mengen des Heilmittels im Blute aufträten. Da nun weiter schon Dönitz die außerordentlich viel größere Wirksamkeit des Antitoxins bei direkter Injektion in die Blutbahn gegenüber einer intraperitonealen oder gar subkutanen lehrte, und namentlich Berghaus den exakten Nachweis führen konnte, daß das Serum bei intravenöser Applikation 500mal stärker als bei subkutaner und noch 80—90mal stärker als bei intraabdomineller Injektion wirkte, so mußten die Kliniker diesen experimentellen Resultaten auch bei der Behandlung diphtheriekranker Kinder Rechnung tragen, um so frühzeitig und erfolgreich wie möglich auf den Krankheitsprozeß und die Vergiftung einwirken zu können. Namentlich hatte auch Morgenroth gezeigt, daß die Bindung des Toxins durch das Antitoxin viel schneller bei starker als bei schwacher Konzentration des letzteren im Blute erfolgte. Auch diese Versuche drängten dazu, bei der Behandlung der kranken Menschen möglichst frühzeitig möglichst hohe Konzentrationen des Heilserums in der Blut- und Säftemasse herbeizuführen. Später zeigte dann Morgenroth noch, daß auch die intramuskuläre Injektion der subkutanen insofern wesentlich überlegen ist, als innerhalb 4—8 Stunden 10mal soviel Antitoxineinheiten resorbiert werden, als bei subkutaner, da die Resorption vom Muskelgewebe aus viel schneller als von der Unterhaut aus erfolgt.

Aus diesen Darlegungen folgt für unser praktisches Handeln, wie es namentlich von Heubner und Eckert hervorgehoben ist, nachdem zuerst Gabriel auch die Wirksamkeit der intramuskulären Injektion in die Muskulatur des Oberschenkels, oder besser in die der Glutäen als leicht und schmerzlos auszuführen gezeigt hatte, daß die subkutanen Injektionen ganz aufzugeben sind. An ihre Stelle haben für die Praxis im allgemeinen die intramuskulären Injektionen

zu treten, da die intravenöse Injektion bei Kindern in der Privatpraxis ohne Assistenz schwieriger durchzuführen ist. Bei schweren und schwersten Fällen ist aber die intravenöse Injektion tunlichst anzuwenden, deren Durchführung in der Klinik ja auf Schwierigkeiten nicht stößt. Man injiziert das Serum dabei in die Cubitalvenen, die bei fetten Kindern durch einen kleinen Einschnitt freizulegen sind, aber auch die Venen am Handrücken und am Halse sind, wie andere oberflächlich liegende Venen, für diese Injektion wohl geeignet.

In Frankreich hat man übrigens schon seit mehr als zehn Jahren Injektionen von Heilserum mit allerbestem Erfolge und ohne jegliche Nachteile in die Venen vorgenommen, da in Frankreich das Serum ohne Zusatz eines Antiseptikums, nur durch Kampfer konserviert, in den Handel kommt. In Deutschland hat der vorgeschriebene Zusatz von 0,5 Proz. Karbol zum Heilserum zunächst für die intravenöse Injektion Bedenken erregt, es hat sich aber gezeigt, daß die Injektion von 18000 I.-E. eines 500-fachen Serums in Dosen von je 9000 I.-E. mit einem Gehalte von im ganzen 0,09 Karbol zweimal im Laufe des Tages injiziert auf der Heubnerschen Klinik ohne Schaden ertragen wurde. Das Auftreten von Karbolharn wurde nicht beobachtet. Natürlich wird es besser sein, ein Serum zur Verfügung zu haben, welches keinen Zusatz von Karbol erfahren hat und dabei steril ist, wie es neuerdings von den Höchster Farbwerken dargestellt wird.

Von Pospischill war 1908 die sogenannte anguläre Injektion des Serums empfohlen worden, d. h. er injizierte das Serum subkutan in die Nähe der Kieferwinkel, möglichst nahe der Stelle der ursprünglichen Erkrankung, in der Absicht, das Antitoxin auf dem Wege der Lymphbahnen tunlichst unmittelbar auf das in den dortigen Gefäßen vorhandene Gift wirken zu lassen. Wenn auch auf diesem Wege relativ größere Mengen von Heilserum injiziert werden können und ein wirkungsvoller Effekt auf die erkrankten Partien im Halse und auf den Fötor zu konstatieren ist, so muß doch hervorgehoben werden, daß ein allerdings harmloses Unterhautödem am Halse danach auftritt und daß mit der intramuskulären, namentlich aber der intravenösen Injektion eine ebenso schnelle oder erheblich schnellere Einwirkung auf das Toxin ausgeübt wird, das sich ja auf dem Wege des Kreislaufes schnell durch den ganzen Körper verbreitet.

Das gleiche ist wohl gegenüber den neuerdings empfohlenen subduralen oder intralumbalen Injektionen anzuführen, welche ausgeführt werden sollten in der Absicht, die Nervenzellen unmittelbar zu treffen, von denen man auf Grund von Experimenten anzunehmen geneigt war, daß sie besonders das Gift gebunden hätten, weil eine Verbreitung des Diphtherietoxins nicht nur auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen, sondern auch auf dem der Nervenbahnen anzunehmen war.

Die Forschungen der letzten Jahre haben aber neben den experimentell begründeten verbesserten Injektionsmethoden noch das wichtige Resultat gehabt, daß das Diphtherieheilserum, in solcher Art und Weise injiziert, nun auch noch in ganz erheblich größeren Dosen angewendet, uns die Aussicht gewährt, auch bei den schwersten

Formen der Diphtherie, den schwersten Vergiftungserscheinungen aller Art, bei Rezidiven und selbst bei postdiphtherischen Lähmungen uns die besten Heilerfolge erhoffen zu lassen.

Bei der Serumbehandlung hat ja bei der großen Mehrzahl der Aerzte ein gewisser Schematismus Platz gegriffen; wenn eine Heildosis von 1000—3000 I.-E. einen Erfolg nicht brachte, so scheuten sich die meisten Aerzte in der Praxis in Deutschland wohl vor Reinjektionen. Aus verschiedenen Kliniken wurde auch die Nutzlosigkeit erhöhter Dosen und namentlich der von Reinjektionen in schweren Erkrankungsfällen berichtet. — Dieser Schematismus bei der Behandlung, an sich in keiner Art und Weise berechtigt, da die größte Kunst des Arztes in der individuellen Behandlung bestehen muß und soll, hat entschieden geschadet. Namentlich war aber auch bei vielen Aerzten eine Furcht vor Schädigungen durch große applizierte Dosen vorhanden und dann trugen unrichtige Vorstellungen über das Wesen der Serumkrankheit und der Anaphylaxie das ihrige dazu bei, die Aerzte von der Anwendung großer Dosen, und namentlich von Reinjektionen abzuhalten. Sicherlich war auch der immerhin noch hohe Preis des Heilserums ein Hinderungsgrund, namentlich bei der Praxis in weniger bemittelten Kreisen, das Diphtherieheilserum in so großen und so wirksamen Mengen anzuwenden, wie es die Behandlung der Krankheit erforderte. Vollkommene Klarheit über die Höhe der notwendigen Dosen ist noch nicht gewonnen, und es gibt noch keine bestimmten sicheren klinischen und experimentellen Methoden für die Dosierung im einzelnen Fall. Die Wirksamkeit großer und größter Dosen bei schweren Fällen ist aber ebenso sicher erwiesen, wie die Unschädlichkeit der Serumapplikation in der allergrößten Anzahl der Fälle. Daher ist es eine nicht mehr abzuweisende Forderung des Tages, daß jedem Arzte für jeden Krankheitsfall bei Diphtherie die durch den Fall selbst bedingte Menge von Heilserum für die Anwendung zur Verfügung stehe; und man soll eher zu viel als zu wenig geben, da man nicht über die Giftmenge unterrichtet ist. Daraus erwächst den staatlichen und kommunalen Behörden die Pflicht, dafür Sorge zu tragen, daß dieser Heilstoff in der erforderlichen Menge vorhanden sei. Daß der Preis des Serums auch heute noch ein zu hoher ist und die Kosten für größere Mengen für den weniger Bemittelten nicht erschwinglich, darauf ist von den verschiedensten Seiten (Morgenroth, Eckert) schon hingewiesen, vom Verf. selbst auch in der ersten Auflage dieses Buches. In England wird das Serum an Unbemittelte kostenlos verabfolgt; in meinem jetzigen Wirkungskreise in Posen hatten hochherzige Aerzte schon früher einen Geldfonds gesammelt, um dafür Serum zur Abgabe für Unbemittelte zu bezahlen.

Zuerst französische, dann amerikanische und englische und einige wenige deutsche Aerzte, unter denen auch der Verf., haben schon zu Anfang des Jahrhunderts Versuche gemacht, durch Verwendung größerer Dosen von Heilserum bei toxischen Fällen von Diphtherie Heilerfolge zu erzielen. Der französische Arzt Comby war nach Eckert wohl der erste, der postdiphtherische Lähmungen aller Art mit großen Dosen Heilserum behandelte und große Reinjektionen mit bestem Erfolge vornahm. Amerikanische und englische Aerzte injizierten 12000—80000 I.-E. und sahen bei den

allerschwersten Vergiftungserscheinungen Erfolge selbst bei der Diphtheria gravissima.

Auch Pospischill injizierte bei seiner angulären Methode in sehr zahlreich wiederholten Injektionen 30000—45000 I.-E., ebenso injizierten Gabriel & Kohts in schweren Fällen und bei postdiphtherischen Lähmungen wiederholt große Serumdosen mit gutem Erfolge.

Namentlich hat die Heubnersche Klinik dann methodisch sehr große Dosen von Heilserum bei stark toxischen Fällen und bei postdiphtherischen Lähmungen angewendet in Mengen von 18000 I.-E. in zweimaliger Dosis pro die; die Dosen wurden wiederholt, sobald weiter schwere und toxische Erscheinungen vorlagen. Sie hatten das Resultat, daß selbst vorgeschrittenere toxische Erscheinungen noch mit Erfolg durch Heilserum zu bekämpfen waren. Namentlich wurde die toxische Nephritis ohne jede Schädigung seitens der Nieren auf das günstigste beeinflußt. Große Dosen wurden auch deswegen gegeben, um dem Körper gegen etwaige unvermutete neue Giftbildung nach Fritz Meyer ein gewisses Reserveantitoxin zu geben.

Sacharoff hatte als erster gezeigt, daß sich im Blute von Tieren nach Injektion von Pferdeserum Stoffe bilden, welche wohlgemerkt im Reagenzglase in Pferdeserumlösungen Niederschläge geben. Obwohl Sacharoff selbst vor der Uebertragung der Resultate auf den lebenden Körper und die Praxis beim Menschen gewarnt hatte, da solche Niederschläge im lebenden Organismus sich nicht bilden, hatte sich bei vielen Aerzten die Ansicht von der Unwirksamkeit solcher Reinjektionen festgesetzt, in Unkenntnis der Tatsache, daß das Diphtherieantitoxin nur an einen ganz geringen Teil des Eiweißes gebunden ist.

Die Heubnersche Klinik zeigte in Deutschland nicht nur die Wirksamkeit und Unschädlichkeit solcher Reinjektionen bei den schwersten Fällen von akuter Diphtherie, sondern auch bei postdiphtherischen Lähmungen.

Römer konnte im Experiment zeigen, daß für die Prophylaxe der Lähmungen sowohl die Dosierung wichtig sei, aber wichtiger noch die möglichst frühzeitige Anwendung des Serums, indessen ist durch späte Injektion großer Serumdosen immer noch ein Erfolg im Sinne schnelleren Abheilens erkennbar (Eckert).

Da postdiphtherische Lähmungen, wie französische Forscher und Eckert zeigen konnten, häufig auf dem Vorhandensein von Diphtheriebacillenherden im Körper beruhen, die fortfahren Gift zu produzieren, so mußten diese Befunde dazu führen, auch hierbei die Serumtherapie energisch anzuwenden. Auch Rolleston hatte an sehr zahlreichen Fällen beweisen können, daß frühzeitige Seruminjektionen die Entstehung von Lähmungen verhindern.

Als Resultat der neueren Bestrebungen ist zu verzeichnen, daß der Arzt in schweren Fällen von Diphtherie verpflichtet ist, so lange mit den Heilseruminjektionen fortzufahren, als noch Krankheitserscheinungen vorliegen, und das Serum in um so größeren Mengen zu verabfolgen, je schwerer die Erscheinungen sind.

Ob die postdiphtherischen Nervenlähmungen nicht durch das Toxin selbst sondern, wie Ehrlich annimmt, durch eine Modifikation

desselben, das sogenannte T o x o n , bedingt werden, ist noch nicht festgestellt; wäre dies der Fall, so müßte ein Antitoxon besonders wirksam sein. Morgenroth ist indes der Ansicht, daß eine Toxin-Antitoxinverbindung reversibel sei, d. h. daß in einer sauren Lösung, die vielleicht im Körper in der Muskulatur vorhanden ist, Toxin daraus wieder frei wird und nun Lähmungen erzeugend wirkt. Wäre dies der Fall, so müßte erst recht der Versuch gemacht werden, durch Reinjektionen frischen Antitoxins dies frei gewordene Toxin zu binden.

Daß Rezidive von Diphtherie von neuem Seruminjektionen erfordern, ist nach dem schon Gesagten selbstverständlich. Die schweren, früher so genannten septischen Diphtherien sieht man heutzutage nicht mehr bedingt durch Mischinfektion mit Streptokokken, sondern als besonders schwere Formen der von Heubner so genannten Diphtheria gravissima. Ihre einzig aussichtsreiche Behandlung besteht in der energischen Anwendung des Diphtherieheilserums.

Alle Symptome der Diphtherie treten unter dem Serumeinfluß in außerordentlich gemilderterer und ungefährlicherer Form in die Erscheinung. Auch diphtherische Affektionen am Auge, Mittelohr, an der Vulva heilen durch lokale und allgemeine Anwendung des Antitoxins überraschend schnell.

Wenn auch das Heilserum bei der überwiegend größten Anzahl der Fälle als spezifischer Heilfaktor niemals versagt, so gibt es immerhin einige wenige Fälle, wie viele Kliniker hervorheben, bei welchen eine spezifische Heilwirkung anscheinend nicht zu bemerken war. In solchen Fällen handelte es sich meist um durch andere krankhafte Zustände geschwächte Individuen. Diese auffällige Erscheinung führt zu der Annahme, daß die Heilserumtherapie doch wohl nicht lediglich als eine rein passive Immunisierung aufzufassen ist, sondern daß auch das Heilserum zum Zustandekommen seiner Wirksamkeit eine gewisse Mitarbeit der Körperzellen erfordert. Ueber das „Wie" besteht aber noch keine Klarheit. Diese wenigen Beobachtungen können uns aber nicht hindern, in allen Fällen unentwegt Heilserum anzuwenden, da auch in solchen verzweifelten Fällen Spätwirkungen des Serums in überraschender Weise beobachtet wurden.

Da das Heilserum in Erkrankungsfällen sich einerseits in so wunderbarer Art und Weise als spezifisches H e i l m i t t e l gleich von Beginn der Einführung der neuen Heilmethode in der Praxis bewährte, andererseits das große Publikum dem Mittel als S c h u t z m i t t e l für Gesunde aus einer gewissen Scheu wohl vor der kleinen Operation der Injektion oder aus Besorgnis vor einer eventuellen Schädigung durch Einverleiben fremdartigen Blutes in den Organismus nicht sympathisch gegenüberstand, so ist das Serum als Prophylaktikum wenigstens in Deutschland bisher zum allgemeinen Gebrauche nicht gelangt. Der Entdecker des Diphtherieheilserums hatte von Anfang an mehr die prophylaktische als die heilende Wirkung im Auge, und so wurden in der Tat die allerersten Injektionen auf Veranlassung von v. Behring bei gesunden Kindern von dem damaligen Stabsarzte Mutzbaur in Oldenburg zur Immunisierung vorgenommen. Und es wird und muß auch das erstrebenswerte Endziel unserer Bekämpfungsmaßnahmen gegenüber der Diphtherie sein, wie bei den Pocken, durch eine sicher wirkende und unschädliche Schutzimpfung alle Menschen

vor der Ansteckung zu schützen. Denn leider tötet das Heilserum die Diphtheriebacillen im Körper der Erkrankten oder der Bacillenträger nicht, sondern, wie schon erwähnt, können die Bacillen in den Schleimhäuten von Mund und Rachen der Dauerausscheider und Bacillenträger unter Umständen jahrelang persistieren, und da die Zahl dieser mit virulenten Diphtheriebacillen behafteten gesunden Menschen eine recht große ist, so werden durch sie im Menschenverkehre fortwährend Neuansteckungen erzeugt, die unter uns noch unbekannten Umständen an Zahl so groß werden, daß wir vor einer Epidemie stehen.

In anderen Ländern, namentlich in Amerika und Frankreich, hat man mit Behringschem Heilserum zum Schutze der Familienmitglieder, namentlich der Kinder in Familien, wo sich ein Diphtheriefall ereignete und zur Bekämpfung namentlich von Schulepidemien mit allerbestem Erfolge solche Schutzimpfungen der Gesunden vorgenommen. v. Behring empfahl zunächst 60 bis 70 I.-E. als ausreichend, später wurden 200 bis 500 bis 1000 I.-E. für die Schutzimpfung bei subkutaner Injektion empfohlen. Auch in Deutschland hat man immerhin umfangreiche Erfahrungen über die Wirksamkeit sammeln können, da aber Todesfälle und das Auftreten von Krankheitserscheinungen mit den Seruminjektionen in Zusammenhang gebracht wurden, und in den letzten Jahren die Mehrzahl der Aerzte in eine wahre Furcht vor dem Auftreten von schweren anaphylaktischen Zufällen bei solchen Individuen geriet, die schon einmal mit Heilserum behufs Immunisierung gespritzt waren und nun im Falle einer Diphtherieerkrankung wieder mit Serum behandelt werden mußten, so ist in den letzten Jahren die Immunisierung auch bei den Aerzten geradezu in Mißkredit gekommen. Ueber die Bedeutung der nach Seruminjektionen etwa eintretenden krankhaften Störungen folgen weiter unten noch einige Bemerkungen. Was nun die Schutzimpfung mit Serum selbst betrifft, so geben umfassende Erhebungen in Deutschland und Frankreich das Resultat, daß die Einverleibung von 250—1000 I.-E. einen ausgezeichneten Schutz gegen die Erkrankung an Diphtherie gewährt. Leider ist dieser Schutz kein andauernder und etwa 3—4 Wochen nach der Injektion auch sehr großer Serumdosen verschwunden, da das Serum als ein Fremdkörper vom Organismus in der obigen Zeit eliminiert wird, und zwar in relativ um so größeren Mengen, je mehr Serum injiziert worden war. Will man Kinder dauernd schützen, und bei ihnen kommen ja die Schutzimpfungen wohl fast allein in Frage, da die Erwachsenen seltener an Diphtherie erkranken und viele von ihnen nach Wassermann & Benno Hahn von einer früher überstandenen erkannten oder larvierten Diphtherie her das Antitoxin an sich dauernd im Blute haben, dadurch also immun sind, — so muß man zu wiederholten Malen etwa alle 14 Tage bis drei Wochen Serum injizieren.

In konsequentester Art und Weise hat Heubner auf seiner Kinderklinik in der Charité diese Schutzimpfungen seit nunmehr 18 Jahren durchgeführt, indem er allen einer Diphtherieinfektion etwa ausgesetzten und in die Klinik aufgenommenen Kindern von 14 zu 14 Tagen 500 I.-E. injizierte. Und mit glänzendstem Erfolge! Es wurden hierdurch die so kläglichen Spitalinfektionen verhütet; namentlich wertvoll erwiesen sich die Schutzimpfungen zur Verhütung des

Maserncroups. Sobald mit den Schutzimpfungen sistiert wurde, traten sofort wieder Diphtherieerkrankungen bei den Kindern der Klinik auf (Löhr, Slawyk, Eckert). Wenn bei Kindern unmittelbar nach der Schutzimpfung Diphtherieerkrankungen auftreten, so handelt es sich um bereits infizierte Kinder, aber einige Wochen hält der sichere Schutz an. Wir haben also in der Tat in der Immunisierung ein glänzendes Mittel, um die Krankheit zu verhüten und zu bekämpfen. Das Problem bei der Immunisierung ist aber, die Injektion so wirkungsvoll zu gestalten, daß der mitgeteilte Schutz ein dauernder ist. Auch solche Versuche mit abgetöteten Bacillen in Verbindung mit Serum sind schon angestellt; hoffentlich bringt uns eine nahe Zukunft die erhoffte Schutzimpfungsmethode.

Ungeachtet der glänzenden Heil- und Immunisierungsresultate durch das Heilserum, hat es zunächst nicht an Stimmen gefehlt, welche den Nutzen und die Wirksamkeit des Serums direkt in Abrede stellen. Die Tatsache, daß seit dem Einsetzen der Serumtherapie im Jahre 1894 die Sterblichkeit an Diphtherie eine plötzliche außerordentliche Verminderung erfuhr, wird von Gottstein u. a. damit erklärt, daß der genius epidemicus der Diphtherie ein auffallend milder seit dieser Zeit geworden ist. Wir sind ja noch weit entfernt davon, auch nur einigermaßen sicher zu wissen, auf welchen Ursachen der einmal mildere und dann verderblichere Charakter einer Epidemie beruht, wir sehen bei allen epidemischen Krankheiten ein großes Schwanken in der Höhe der Sterblichkeit, daß aber bei der Diphtherie in allen Ländern mit dem Einsetzen der spezifischen Heilmethode ein bis dahin unerhörtes Sinken der Mortalität gleichmäßig eintrat, die sofort wieder stieg, wenn in manchen Krankenhäusern aus irgendwelchen Ursachen von der Heilserumbehandlung Abstand genommen wurde, das kann nicht auf den milderen genius epidemicus zurückgeführt werden, sondern das ist der Tatsache zuzuschreiben, daß in die Therapie ein bis dahin ganz neuer Heilfaktor, nämlich das Serum eingeführt wurde. Die ungeheure Mehrzahl der Aerzte aller Länder segnet mit dem ganzen Publikum die wunderbare Entdeckung. Trotzdem muß die Frage zum Schlusse erörtert werden, ob bei der Verwendung dieses grandiosen Heilmittels nicht doch auch ab und zu Schädigungen beobachtet worden sind? Von vornherein darf hervorgehoben werden, daß diese weder sehr häufig noch im Vergleich zu den bei der Behandlung durch Serum erreichten Resultaten erheblich sein können, denn im anderen Falle wäre das Mittel längst verlassen, oder es hätten sich die Aerzte der ganzen Welt der weiteren Anwendung des Mittels widersetzt.

Schon bald nach Einführung der Serumtherapie in den Jahren 1893 und 1894 wurde festgestellt, daß im Anschluß an die Seruminjektionen, nicht etwa bei allen Injizierten, sondern nur in einer Reihe von Fällen gewisse krankhafte Erscheinungen auftraten, welche aber von vornherein weniger dem an das Pferdeserum gebundenen Antitoxin als im Pferdeserum enthaltenen, gewissen Acria zugeschrieben wurden.

Diese krankhaften Erscheinungen bestanden in urticariaähnlichen Hautausschlägen, Gelenkschwellungen und Fieber. Schon 1895 konnte Johannessen zeigen, daß diese Reaktionen des menschlichen Körpers auf die Injektionen des Heilserums nicht dem in ihm enthaltenen

Antitoxin, sondern dem Pferdeserum an sich zuzuschreiben wären, da auch Injektionen bloßen Pferdeserums, also allein des artfremden Eiweißes, beim Menschen genau die gleichen krankhaften Erscheinungen hervortreten ließen. Gegenüber dem eminenten Nutzen, den das Heilserum gleich von vornherein bei der Behandlung aufwies, wurden diese relativ kleinen Schädigungen gern in den Kauf genommen.

Ueber die im Gefolge von Seruminjektionen beim Menschen auftretenden krankhaften Erscheinungen, die besonders auch bei der Scharlachbehandlung mit Anti-Streptokokkenserum mit sehr großen Dosen von 150—200 ccm Serum, mit Dosen also, wie sie bei der Diphtheriebehandlung des Menschen niemals verwendet werden, beobachtet worden sind, haben zuerst v. Pirquet & Schick in einer großen zusammenfassenden Arbeit berichtet. Sie haben die nach Seruminjektionen beobachteten Schädigungen in ein typisches Krankheitsbild, die nach ihnen so genannte Serumkrankheit, zusammenfassen können.

Diese besteht darin, daß bei etwa 8—10 Proz. der Menschen, denen Pferdeserum, also artfremdes Eiweiß, injiziert wird, nach einer Inkubationszeit von 10—12 Tagen Hautausschläge, Unterhautödeme, Lymphdrüsenschwellungen, Gelenkschmerzen, Fieber und eine Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) auftritt. Diese Symptome treten in den beobachteten Fällen nicht sämtlich auf, sondern meist nur das eine oder andere Symptom. Auf die Injektion fremdartigen Serums hin reagiert der Körper, für den das Serum einen Reiz darstellt, mit obigen Reaktionen, zu denen noch eine Veränderung des Blutes hinzutritt, welche sich dadurch bemerkbar macht, daß das Blutserum solcher Individuen, zu Pferdeserumverdünnungen hinzugesetzt, im Reagenzglase einen Niederschlag hervorruft. Diesen durch die Injektion erst erworbenen und veränderten Zustand des Organismus nennt v. Pirquet Allergie (ἄλλον ἔργον).

Das Auftreten der Serumkrankheit hängt zunächst wohl hauptsächlich von einer gewissen Disposition der davon befallenen Individuen ab, dann aber auch von der Menge des injizierten Serums. Die Art der Einverleibung des Serums, sei es subkutan, intramuskulär oder intravenös, scheint dabei weniger in Betracht zu kommen. Nach Eckert gaben subkutan injizierte Dosen (wohl eines 500-fachen Serums) bis 1500 I.-E. 8,6 Proz., von 1500—4500 I.-E. 13,13 Proz., über 4500 I.-E. 18,91 Proz. Serumkrankheiten; dagegen gaben intravenöse Dosen über 4500 I.-E. 15,84 Proz. Serumkrankheiten. Hängt das Auftreten der Serumkrankheit in der Tat mit der Menge des injizierten Serums zusammen, so wird die Krankheit um so seltener werden, je hochwertiger das Serum ist und je weniger artfremdes Eiweiß somit dem Körper einverleibt zu werden braucht. Da das Antitoxin aber weiter nach v. Behring nur an eine ganz geringe Menge von Eiweiß im Pferdeserum gebunden ist, und nach Eckert es v. Behring gelungen zu sein scheint, das nicht mit dem Antitoxin in Verbindung stehende Eiweiß aus dem Heilserum zu entfernen, so wird nach Eckert bei Verwendung solchen gereinigten Serums die Serumkrankheit voraussichtlich überhaupt vermieden werden können. Aber bis solches gereinigtes Serum zur Verfügung steht, wird man noch das eiweiß-

reiche Pferdeserum verwenden müssen, und millionenfache Erfahrung hat gelehrt, daß die nach den Injektionen eintretenden Reaktionen und Erscheinungen der Serumkrankheit doch meist nur geringfügiger Natur sind, wie auch v. Pirquet angibt.

Nun sind aber im unmittelbaren Anschluß an erste, und zwar immer subkutane Seruminjektionen ganz vereinzelt Todesfälle aufgetreten, soweit ich die Literatur übersehe im ganzen 5, und dann sind von Klemperer & Umber im Anschluß an Seruminjektionen einige Male schwerere Erkrankungen beobachtet worden.

Auf der Heubnerschen Klinik wurde in den fast zwanzig Jahren Serumbehandlung ein einziger Todesfall erlebt, der vielleicht als Serumtod aufzufassen ist. Es handelte sich hierbei nach Eckert um ein kachektisches Mädchen mit multiplen Lymphomen der Lunge. Auch unter den wenigen andern beobachteten Fällen, von denen drei in Amerika beobachtet sind, ergab bei einem dieser Fälle die Obduktion Verwachsungen des Herzens mit dem Pericard und pathologische Veränderungen an den Nieren, bei den beiden andern wurde die Obduktion nicht ausgeführt. Bei dem einen dieser Fälle handelte es sich aber um einen 34-jährigen Mann, der seit seiner Kindheit nie bei Pferden sein konnte, ohne asthmatische Beschwerden zu bekommen. Diese Bemerkung gibt vielleicht einen Anhaltspunkt für die Erklärung der wenigen beobachteten Todesfälle, daß es sich hierbei um Menschen gehandelt habe, die eine besondere Idiosynkrasie gegen alles, was von Pferden herstammt, gehabt haben. Es ist auch sonst noch bekannt geworden, daß es Menschen gibt, die beim bloßen Geruch von Pferden schwere Atembeschwerden bekommen. Im übrigen sind, sowie der bei Beginn der Serumtherapie beobachtete Todesfall Langerhans, auch die wenigen Fälle, die sich unmittelbar an Seruminjektionen anschlossen, keineswegs soweit geklärt, daß man sie mit Notwendigkeit auf das Serum zurückführen muß.

Bei den in Genesung übergegangenen Fällen von Klemperer & Umber mit schwereren Erscheinungen von Herzschwäche handelte es sich um eine 32-jährige Frau und ein 22-jähriges Mädchen, die beide Reinjektionen erhalten hatten. —

Auch die Zahl der in der Literatur beschriebenen schwereren Reaktionen auf Heilseruminjektionen hin, die aber in Genesung meist rasch übergingen, ist im Vergleich zu der geradezu ungeheuer großen Anzahl der in aller Welt Injizierten sehr gering, es handelt sich vielleicht um einige zwanzig mitgeteilte Fälle. Merkwürdigerweise sind darunter vier Aerzte, so daß vielleicht die Hypnose dabei eine gewisse Rolle spielt, sowie fast nur Erwachsene; von Kindern, die doch wesentlich in Betracht kommen, werden so gut wie gar keine schweren Zufälle berichtet nach den Heilseruminjektionen.

v. Pirquet & Schick konnten in ihrer berühmten Studie nur nachweisen, daß das Bild der Serumkrankheit sich etwas ändert, wenn ein Individuum, das schon vor längerer oder kürzerer Zeit einmal eine Injektion von Pferdeserum erhalten hat, einer zweiten Injektion von Heilserum, also einer sogenannten Reinjektion, unterworfen wird, z. B. also ein Individuum, das vor längerer oder einiger Zeit (3—6 Wochen) eine Injektion von Scharlachserum erhalten hat und nun an Diphtherie erkrankt, mit Diphtherieheilserum injiziert

wird, wenn Patienten also in größeren Zwischenräumen wiederholt mit Serum injiziert werden.

Werden Reinjektionen z. B. an mehreren, 6, 7 oder mehr Tagen hintereinander injiziert, so wird nach v. PIRQUET eine abweichende Reaktion überhaupt nicht beobachtet, man darf also ohne Besorgnis vor einer besonderen Serumkrankheit Heilserum auch in sehr großen Dosen an mehreren Tagen hintereinander injizieren.

Erfolgen nun Seruminjektionen bei Individuen drei bis sechs Wochen, oder selbst Jahre nach einer ersten Injektion von neuem, so tritt die Serumkrankheit in der oben beschriebenen Weise meist viel stärker auf. Die Krankheitssymptome treten im Gegensatz zu der Serumkrankheit nach der erstmaligen einmaligen Injektion hier bei der Reinjektion entweder sofort auf, es fällt also das Inkubationsstadium fort (sofortige Reaktion, v. PIRQUET) oder aber nicht erst nach 8—10 Tagen, sondern nach 5—7 Tagen (beschleunigte Reaktion). Die Erscheinungen der Serumkrankheit sind meist etwas stärker, verlaufen aber um so schneller, namentlich pflegt sich an der neuen Injektionsstelle ein stärkeres Oedem und stärkere Entzündung auszubilden, während das Fieber und das allgemeine Exanthem vielfach nicht so ausgeprägt ist, aber es können auch alle Symptome der Serumkrankheit in verstärktem Maße und in beschleunigter Art und Weise auftreten. Gelegentlich, aber äußerst selten ist hierbei auch Glottisödem beobachtet, das eventuell eine Intubation oder Tracheotomie nötig machen kann.

Es muß aber hier nun ausdrücklich hervorgehoben werden, worüber viele Aerzte in der Praxis nicht orientiert sind und deshalb im allgemeinen große Scheu vor Reinjektionen haben, daß nach Reinjektionen nach HEUBNER die Serumkrankheit durchaus nicht häufiger auftritt, als nach ersten Injektionen. Die Reinjektionen führen also zu keiner Erhöhung der Serumkranken, es erkranken also nach HEUBNER vor der Reinjektion auch nur im Durchschnitt etwa 10 Proz.

v. PIRQUET gibt ausdrücklich an, daß er bei seiner außerordentlich großen Erfahrung bei Reaktionen reinjizierter Kinder einige Male recht heftige Symptome, aber niemals Todesfälle beobachtet habe.

Die Ursache, weshalb die Aerzte vielfach in den letzten Jahren große Scheu vor Reinjektionen an den Tag gelegt haben, beruht nun darauf, daß Resultate von Tierexperimenten im Laboratorium an kleinen Tieren ohne jede Kritik auf das Verhalten beim Menschen übertragen wurden.

Man hatte nämlich zuerst bei der Feststellung des Immunisierungswertes von Heilserum an kleinen Laboratoriumstieren (Meerschweinchen) die Beobachtung gemacht, daß Meerschweinchen, die schon einmal eine Injektion von Diphtheriegift und Heilserum erhalten hatten, einer zweiten Injektion von Heilserum, die nach einiger Zeit erfolgte, oft sehr schnell erlagen.

Diese Angelegenheit wurde namentlich von RICHET, OTTO u. a. näher studiert und dabei festgestellt, daß in der Tat Meerschweinchen bei einer Reinjektion von Pferdeserum selbst auf minimale Dosen hin in kürzester Frist unter stärkster Atemnot und Krämpfen zugrunde gehen. RICHET hat den Zustand dieser Tiere, der sich in einer außer-

ordentlichen Ueberempfindlichkeit gegenüber einer zweiten Injektion mit dem gleichen artfremden Serum dokumentiert, als Anaphylaxie, „Schutzlosigkeit" bezeichnet. Andere Experimente hatten schon früher ergeben, daß diese Anaphylaxie, von v. Behring früher schon als „Ueberempfindlichkeit" z. B. gegenüber dem Tetanustoxin beobachtet, bei der Verwendung von allerhand Antigenen bei Reinjektionen gar nichts Seltenes ist. Es wurde aber auch beobachtet, daß Kaninchen diese Anaphylaxie schon in weit geringerem Maße zeigen als Meerschweinchen, und daß Hunde gar keine Anaphylaxie zeigen. Friedberger hatte in schönen Experimenten darauf hingewiesen, daß es eine Skala der Anaphylaxie gebe, und daß der Mensch im allgemeinen entschieden zu den recht wenig überempfindlichen Individuen gehöre. Ueberhaupt ist der anaphylaktische Shock und Tod, welchem die Meerschweinchen bei Reinjektionen erliegen, mit dem Krankheitsbilde der Serumkrankheit der Menschen, die bei erstmaliger und bei Reinjektionen in der von v. Pirquet festgestellten Art und Weise auftritt, gar nicht in Parallele zu stellen. Schon Sacharoff hatte davor gewarnt, die Ergebnisse des Tierexperiments durch Reinjektionen bei Meerschweinen auf die Behandlung der menschlichen Diphtheritis durch Reinjektionen ohne weiteres zu übertragen, zumal eine Ausfällung artfremden Serums in der Blutbahn doch nicht stattfindet.

Die publizierten Tierexperimente bei kleinen Versuchstieren über den anaphylaktischen Tod nach wiederholten Seruminjektionen wirkten auf einen großen Teil der Aerzte aber so stark ein, daß sowohl der Wert der Reinjektionen überhaupt als fraglich hingestellt wurde, als auch eine wahre Scheu vor Reinjektionen eintrat, namentlich wurde man sehr bedenklich bei der Verwendung des Serums zur Prophylaxe und Immunisierung, da man die Anaphylaxie fürchtete, wenn solche auch vor vielen Jahren schon etwa einmal mit Serum behandelte Individuen bei einer etwa wiederum auftretenden Diphtherieerkrankung mit Heilserum „reinjiziert" werden sollten.

Nichts ist aber besser geeignet, den Aerzten nunmehr die Scheu vor Reinjektionen zu nehmen, als die reichen Erfahrungen der Heubnerschen Klinik, wo unter strengster wissenschaftlicher Kontrolle äußerst zahlreiche Kinder zu prophylaktischen Zwecken in 14-tägigen Zwischenräumen nicht einmal, sondern vielmals in einem Zeitraum von fast 20 Jahren Serumbehandlung reinjiziert worden sind. Eine wirkliche Gefahr, außer der in einer Reihe von Fällen, etwa 10 Proz., zu beobachtenden v. Pirquetschen Serumkrankheit, besteht also auch bei den prophylaktischen Immunisierungen durch Reinjektionen nicht. Auch aus Frankreich, Dänemark, Italien usw. wurde über die Gefahrlosigkeit solcher Reinjektionen berichtet.

Auf der anderen Seite ist es sicher, daß es unter den Heilseris Sorten gibt, die einen primär toxischen Charakter haben. Diese Eigenschaft wird dem Serum nach Spronck genommen durch monatelanges Ablagern oder durch Erhitzen auf etwa 58°. Um jede Gefahr einer Anaphylaxie zu vermeiden, wurde auch vorgeschlagen, bei Reinjektionen anderes Serum als Pferdeserum zu verwenden, z. B. von Maultieren (Meyer-Ruppel) oder von Schafen, selbst Rinderserum wurde empfohlen und angewendet, obwohl schon seit lange bekannt war, daß letzteres für Menschen meistenteils primär toxi-

sche Eigenschaften bei den Injektionen entfaltet. Nach Friedberger wird übrigens die Gefahr einer etwaigen Anaphylaxie beseitigt, wenn bei Reinjektionen zunächst eine kleine Menge von Serum subkutan verabfolgt wird, um die Bildung antianaphylaktischer Körper zu erzeugen, worauf dann ohne Gefahr selbst sehr große Mengen Serum irgendwie verabfolgt werden könnten.

Die mehrfach empfohlene Eingabe von Calcium chloratum innerlich vor einer Injektion mit Serum, um die Anaphylaxie zu vermeiden, ist wohl dazu nicht in der Lage. Da Injektionen von artfremdem Heilserum beim Menschen immerhin unvermeidlich Reaktionen des Körpers veranlassen, so wird man bei schwächlichen Kindern wenigstens mit Reinjektionen nach Heubner vorsichtig sein.

Den eminenten Wert des Diphtherieheilserums als eines Heil- und Schutzmittels der menschlichen Diphtherie beweisen nun die statistischen Erhebungen und die Erfahrungen der Aerzte der Welt. Einige statistische Angaben hierüber sind bereits weiter oben angeführt, die nun durch folgende noch ergänzt werden mögen.

Vor der Serumbehandlung starben von 100 Kindern im Kaiserin-Friedrich-Krankenhause

im Alter von		bei der Anwendung des Serums starben
0–2 Jahren	60,2 Proz.	25,88 Proz
2–4 „	51,2 „	17,2 „
4–6 „	38,0 „	17,24 „
6–8 „	28,9 „	11,39 „
8–10 „	28,8 „	5,17 „
12–14 „	18,5 „	

Die Herabsetzung der Sterblichkeit in allen Altersstufen ist um so sicherer, je früher die Kinder in die Behandlung kommen; ja, wie oben ausgeführt ist, kann ja die wirksamste Zeit der Serumbehandlung nur die erste Krankheitszeit sein.

Nach Baginsky sinkt die Sterblichkeit der am ersten Krankheitstage behandelten auf 2,7 Proz. bis 1,07 bis 0 Proz., das heißt doch, daß bei Behandlung am ersten Krankheitstage und bei richtiger Dosierung des Serums alle Kinder gerettet werden, während früher bei der allersorgfältigsten Behandlung gleich vom ersten Krankheitstage an die Sterblichkeit sich auf 28,8 Proz. bezifferte. Ganz besonders deutlich zeigt den Zusammenhang der Sterblichkeit mit dem Termin des Einsetzens der Serumbehandlung nach Krankheitstagen Kossels*) wichtige Tabelle:

Krankheitstag	Behandelt	Geheilt	Gestorben	Heilung in Proz.
I.	7	7	0	100
II.	71	69	2	97
III.	30	26	4	87
IV.	39	30	9	77
V.	25	15	10	60
VI.	17	9	8	47
VII.—XIV.	41	21	20	51
Unbekannt	3	2	1	—
	233	179	54	77

*) Zitiert nach Dieudonné, Schutzimpfung und Serumtherapie, 1900.

Und so sei denn aus Dieudonnés trefflichem Werk noch eine Tabelle hier übernommen:

Autor	Zahl der behandelten Fälle	Sterblichkeit in Proz. am							Nach dem 6. Tage	Unbekannt
			1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag		
Welch	1498	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung der American Paediatric Society	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im Oesterreich. Sanitätswesen	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des Kais. Gesundheitsamtes	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—

Wie schon in den ersten Jahren der Serumbehandlung die Sterblichkeit in den Krankenhäusern Berlins zurückging und in ganz Berlin die Todesfälle an Diphtherie abnahmen, zeigt nachstehende Tabelle Kossels:

Aufnahme und Sterblichkeit an Diphtherie in den Krankenhäusern Berlins				Anmeldungen von Todesfällen an Diphtherie in Berlin		
Jahr	Aufnahme	dav. starben	Proz.	Jahr	Anmeldungen	Todesfälle
1885	1928	789	41			
1886	1738	609	35	1886	6968	1662
1887	1636	598	36	1887	5438	1392
1888	1446	523	36	1888	4190	1195
1889	1623	573	35	1889	4220	1210
1890	1792	695	33	1890	4586	1601
1891	1764	623	35	1891	3504	1106
1892	2074	837	40	1892	3683	1342
1893	2450	951	38	1893	4315	1637
1894	2890	801	28	1894	5220	1416
1895	3061	**484**	**16**	1895	**6106**	**987**
1896	2183	**285**	**13**	1896	**4345**	**559**
1897	1974	**263**	**13**	1897	**3723**	**546**

Die Tabelle lehrt, wie mit allgemeiner Einführung der Serumbehandlung die Sterblichkeit in ganz Berlin an Diphtherie geringer wurde, als früher in den Krankenhäusern allein.

Auch in der Gesamtzahl der deutschen Städte über 15000 Einwohner erfolgte eine außerordentlich starke Abnahme der Diphtheriesterblichkeit, worüber die folgende Tabelle nach Kossel klare Auskunft gibt:

Todesfälle an Diphtherie in deutschen Städten über 15 000 Einwohner.

Jahr	Absolute Zahl der Todesfälle an Diphtherie	Auf 100 000 Einwohner starben an Diphtherie	
1886	12 211	124	Durchschnitt 106
1887	10 970	107	
1888	10 142	95	
1889	11 919	108	
1890	11 915	105	
1891	10 484	84	
1892	12 365	97	
1893	16 557	130	
1894	13 790	101	
1895	7 511	53	Durchschnitt 44
1896	5 262	43	
1897	5 208	35	

Die durchschnittliche Sterblichkeit an Diphtherie auf 100 000 Einwohner sinkt von 106 auf 44! nach Einführung der Serumbehandlung *).

Siegerts große Statistik über 42 000 Fälle operierter wie nicht operierter Diphtheriefälle, namentlich aber auch über etwa 37 000 Einzelbeobachtungen nur operierter Larynxstenosen, also nur schwerster Erkrankungen hat folgende Resultate ergeben:

Von 17 673 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10 701 = 60,55 Proz.; dagegen von 13 524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70 Proz. Sämtliche operierte und nicht operierte Diphtheriefälle in den Jahren 1890—1893, die in Kliniken behandelt wurden, zeigten eine Mortalität von 37,4 Proz., während in der Zeit von 1894—1898 nur 16,4 Proz. starben; aus weiteren Statistiken Siegerts ergibt sich, daß auch die Zahl der Operationen an sich in der Serumzeit ganz außerordentlich abgenommen hat. Mit Recht sagt Siegert: „Geradezu der Fahrlässigkeit und der bewußten Schädigung des ihm anvertrauten Kranken macht sich der Arzt schuldig, der angesichts solcher Tatsachen die Anwendung des Serums bei Diphtherie unterläßt.“

In welcher Art und Weise nun aber die Einführung des Heilserums in die Therapie der Diphtherie die Sterblichkeit an dieser Krankheit beeinflußt hat, das geht am besten aus den graphischen Darstellungen hervor, welche auf der berühmten Dresdner internationalen Hygiene-Ausstellung im Jahre 1911 sowohl das Kaiserliche

*) Es sei hier auch auf Villarets (Deutschen med. Wochenschr. 1898), die Abnahme der Sterblichkeit an Diphtherie in den deutschen Städten mit 10 000 Einwohnern und mehr betreffende treffliche Statistik hingewiesen. Villaret beweist dadurch den außerordentlichen Abfall der Diphtheriemortalität in dem Serumjahre 1895 gegenüber den drei Vorjahren 1892, 1893 und 1894 der Vorserumperiode.

Gesundheitsamt*) als auch das Königlich Preußische Ministerium des Innern (Medizinal-Abteilung)*) veröffentlicht haben.

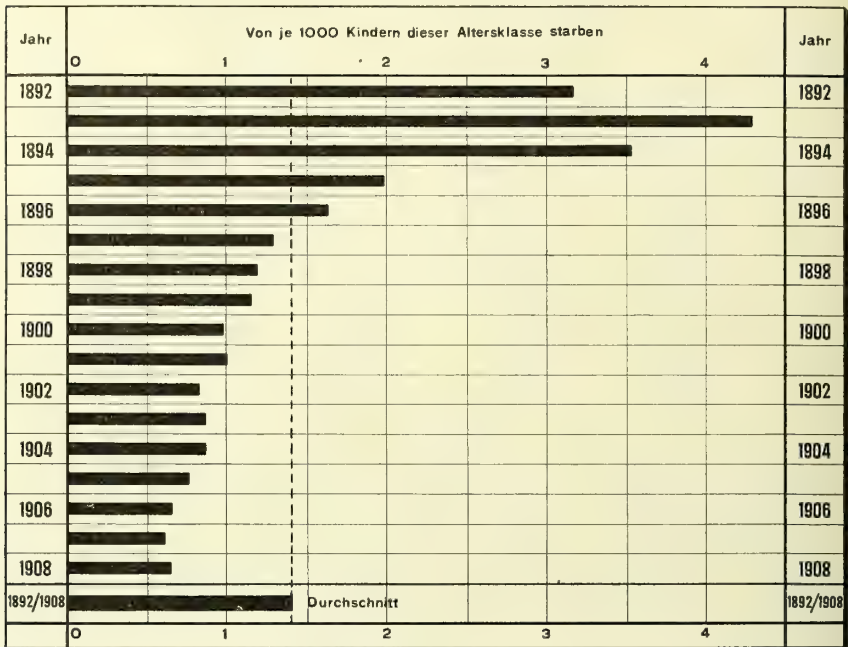




Fig. 4. Todesfälle an Diphtherie einschl. Croup unter Kindern von 1 bis 15 Jahren in 10 Staaten*) des Deutschen Reiches 1892—1908.

Décès par diphthérie et croup des enfants de 1 à 15 ans dans 10 États*) de l'Allemagne 1892—1908.

Wer bei dem Studium dieser ausgezeichneten graphischen Uebersichten, welche das Deutsche Reich sowie Preußen betreffen, noch daran zweifeln kann, daß lediglich das wunderbare Heilmittel, das Diphtherieheilserum, das seit dem Jahre 1894 angewendet wurde, diesen glücklichen und segensreichen Erfolg bei der früher so entsetzlichen Krankheit gehabt hat, und nicht etwa ein milderer Genius epidemicus der Krankheit, der ist nicht zu belehren.

Die Hoffnungen und Erwartungen, die der Entdecker des Diphtherieheilserums und die Welt an seine Wirkungen geknüpft haben, daß die Sterblichkeit an Diphtherie auf einige Prozente allmählich zurückgehen würde, haben sich je länger, je mehr verwirk-

*) Dem Direktor des Kaiserlichen Gesundheitsamtes Herrn Dr. Bumm sowie dem Herrn Ministerialdirektor Prof. Dr. Kirchner, welche dem Verf. die Genehmigung erteilten, diese Tafeln hier aufzunehmen, sei auch an dieser Stelle allerherzlichst für diese gütige Genehmigung gedankt.

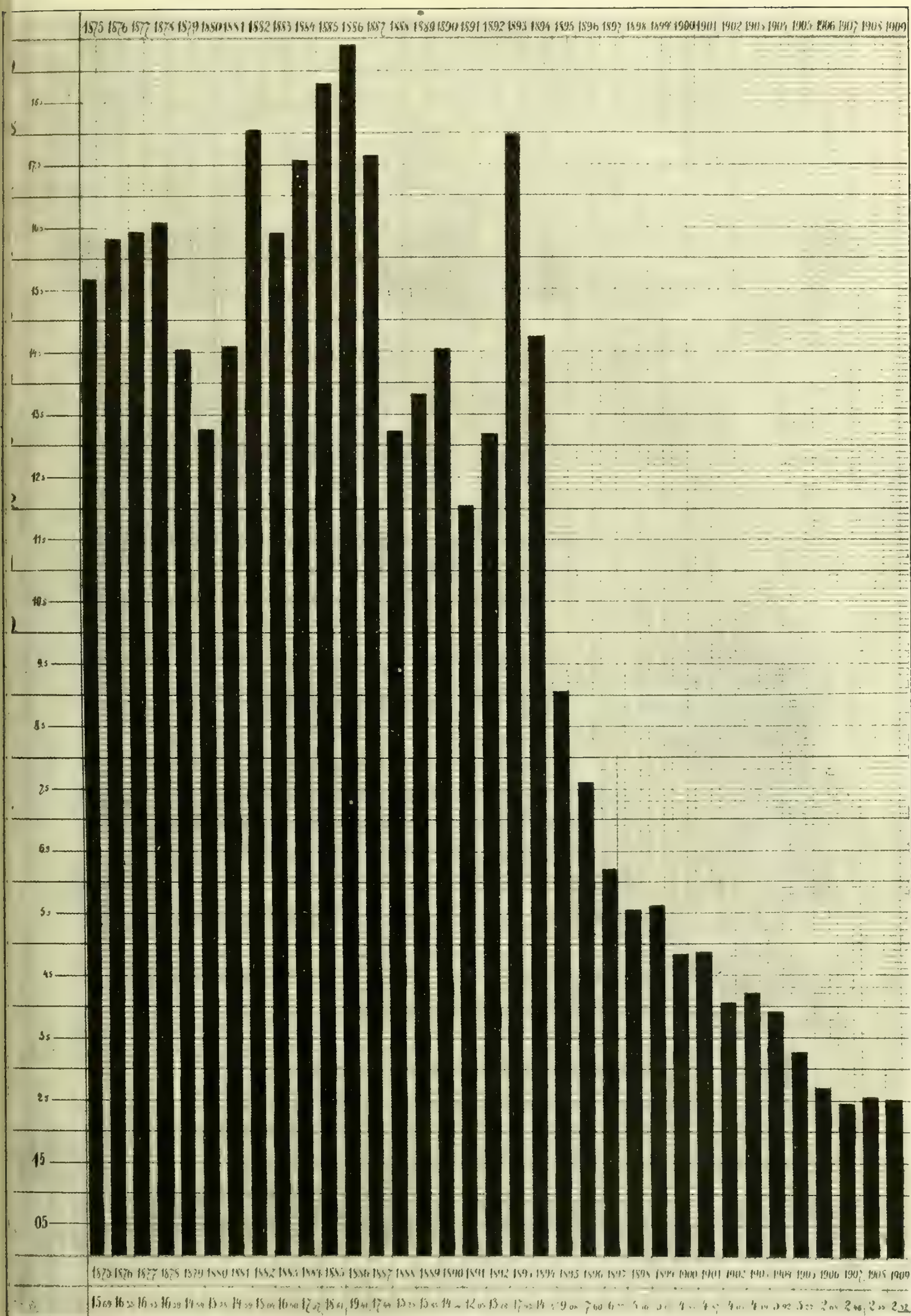


Fig. 5. Sterbefälle an Diphtherie in Preußen bezogen auf 10 000 Lebende in den Jahren 1875—1909. Ausgestellt vom Kgl. Preuß. Minist. des Inn. (Med.-Abt.).

licht und werden ganz erreicht werden, wenn bei jedem Falle von Diphtherie frühzeitig in ausreichender Menge genügend wirksames Serum verabfolgt wird, und auch die spezifische Immunisierung mit Diphtherie-Antitoxin immer mehr in die Praxis bei diphtheriebedrohten Individuen eingeführt werden wird. Das Wort Behrings, mit welchem der große Forscher seinen berühmten Vortrag auf der 67. Naturforscherversammlung in Lübeck 1895 schloß: „Ich habe keine Sorge, daß jemals der Gedanke, welcher der antitoxischen Serumtherapie zugrunde liegt, aus der Medizin verschwinden könnte", ist in herrlichster Weise zum Segen der Menschheit erfüllt und lebensvolle und lebenbringende Wahrheit geworden. Die Diphtherie hat tatsächlich ihren früheren Schrecken verloren.

Was aber sonst die übrige allgemeine und symptomatische Behandlung der Diphtherie betrifft, welche ich natürlich in ihrer Bedeutung keineswegs unterschätze, so schließe ich mich voll und ganz den Worten Eckerts an, der auf Grund reichster Erfahrung seinen ganz ausgezeichneten Artikel: „Der heutige Stand der Diphtherietherapie" (Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 43, S. 2014) mit dem Satze schließt: „Würden mir alle Mittel der allgemeinen und symptomatischen Therapie in die eine, das Heilserum in die andere Hand gegeben, ich würde das Serum ergreifen."

Literatur.

Aronson, Berliner Klinik, **1893**.

Baginski, Serumtherapie bei Diphtherie, **1895** (vortreffliches Werk); Diphtherie in Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie, Wien **1898**.

— Die jüngste Diphtherieepidemie und die Serumtherapie. Arch. f. Kinderheilkunde, **1908**, Nr. 27 u. 28.

v. Behring, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, **1890**; Bd. 12, **1892**; Blutserumtherapie I. u. II., Leipzig **1892**; Geschichte der Diphtherie, **1893**; Gesammelte Abhandlungen zur ätiolog. Therapie von ansteckenden Krankheiten, Leipzig **1893**; Infektion und Desinfektion, Leipzig **1894**; Antitoxisch-therapeutische Probleme, Fortschritte der Medizin, **1898**; Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, aus dem Lehrbuche der allgemeinen Therapie von Eulenburg & Samuel, Wien **1899**.

v. Behring, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 38.

— Diphtherie. Bibliothek von Coler, **1901**.

— Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin, August Hirschwald, **1912**.

Behring, Boer & Kossel, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.

Berlin, Ueber die Behandlung der Diphtherie. Münch. med. Wochenschr., **1908**.

Berghaus, Ueber die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieheilserums zu seinem Heilwerte. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, H. 4; Bd. 49, H. 2; Bd. 50, H. 3.

Cruveilhier, De la valeur thérapeutique. Annales de l'inst. Pasteur, **1904**, **1905**.

Dieudonné, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, **1895**, **1897**, Sammelforschung.

— Schutzimpfung und Serumtherapie, **1908**; ein Werk, das aufs beste den Arzt in die Lehre der Immunität einführt.

Dönitz, Arch. internat. de pharmacodynamie, T. 5, fasc. 5 et 6, **1899**.

v. Drigalski-Halle, Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 38.

Eckert, Die Serumtherapie der Diphtherie in A. Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie. München, J. F. Lehmann, **1910**.

ECKERT, Der heutige Stand der Diphtherietherapie. Aus der Kinderklinik der Kgl. Charité in Berlin, Direktor: Geheimrat HEUBNER. Deutsche med. Wochenschrift, **1912**, Nr. 43.

EHRLICH, KOSSEL & WASSERMANN, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 21.

ESCHERICH, Diphtherie, Croup und Serumtherapie. Wien **1895**.

FEER, E., Direktor der Universitäts-Kinderklinik in Zürich, Die Behandlung der Diphtherie; Klinischer Vortrag. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 14.

GABRIEL, Ueber Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 23.

GANGHOFNER, Serumbehandlung der Diphtherie. Jena **1897**.

GOTTSTEIN, Ueber Todesfälle, welche bei der Anwendung des Diphtherieheilserums beobachtet worden sind. Therap. Monatshefte, Mai **1906**.

HAHN, BENNO, Ueber Diphtheriedurchseuchung und Diphtherieimmunität, aus der med. Universitäts-Poliklinik in Marburg. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.

HESSE, Diphtheriebacillen als Sepsiserreger. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 25.

HEUBNER, Klinische Studien über Diphtherie. Leipzig **1895**.

— Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

HOESCH, F., Zur Diphtheriebehandlung. (Aus der II. chirurgischen Abteilung des städt. Krankenhauses im Friedrichshain.) Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 37.

JOHANNESSEN, Ueber Schutzimpfungen mit Diphtherieheilserum. Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 11.

KLEMPERER, Ueber die Gefahr der Reinjektion großer Mengen von Heilserum. Therapie der Gegenwart, Sept. **1908**.

KOSSEL, H., Berlin, S. Karger, **1895**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 19; Berl. klin. Wochenschr., **1898**; Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 15.

KÖRTE, Berl. klin. Wochenschr., **1895**, Nr. 50.

KRAUS & SCHWONER, Ueber die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu seinem Heilwerte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 124.

KRUMBEIN & TOMARKIN, Neuere Erfahrungen über die Anwendungsweise des Diphtherieheilserums. (Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.) Korr.-Blatt für Schweizer Aerzte, **1911**, Nr. 9.

LANGERHANS, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 27.

LÖFFLER, Internat. Kongreß für Hygiene in Brüssel **1903**.

MARX, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., **1901**. Es sei hier zugleich auf den Artikel in MARX' schönem Buche, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten verwiesen. Bibliothek VON COLER, Bd. 2, Berlin **1902**.

MEYER, FRITZ, Fortschritte in der Behandlung der Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.

— Beiträge zur Serumtherapie der Diphtherie-Intoxikation. Berl. klin. Wochenschrift, **1909**, Nr. 26.

— Beiträge zur Diphtherievergiftung und ihre Behandlung. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 60, **1909**.

MONTI, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 21.

MORGENROTH, Ueber Diphtherietoxin und Antitoxin. Therap. Monatsheft, **1909**, Heft 1.

v. PIRQUET & SCHICK, Die Serumkrankheit.

POSPISCHILL, Ueber Diphtherietherapie. Wien. klin. Wochenschr., **1908**.

PRÖSCHER, Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 28.

ROLLESTON, Lancet, **1908**, Vol. 2.

ROUX, 10. international. Kongreß für Hyg. u. Demographie, August **1900** zu Paris. Kongreßbericht, S. 5.

ROUX, MARTIN & CHAILLOU, Ann. Pasteur, **1894**.

— Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

SACHAROFF, Ueber Injektion von Diphtherieantitoxin bei Tieren usw. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39.

SIEGERT, F., Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 52.

Slawyk, Deutsche med. Wochenschr., **1898**.
Soltmann, Ueber die Erfolge mit Diphtherieheilserum. Leipzig **1895**.
Sommerfeld, Paul, Beitrag zur Epidemiologie der Diphtherie aus dem städt. Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhause zu Berlin. Archiv der Kinderheilkunde von Baginsky & Schlossmann. Stuttgart, Ferd. Enke, **1912**.
Umber, Zur Gefahr der Reinjektion von Heilserum. Therapie der Gegenwart, **1908**.
Wassermann, Charité-Annalen, 22. Jahrg.
Wieland, Das Diphtherieheilserum, seine Wirkungsweise usw. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 57, **1903**.

XVII.

Malleus.

Von

Dr. **A. Wladimiroff,**
wirkl. Mitglied des kaiserl. Institutes für experim. Medizin zu St. Petersburg.

I. Historisches.

Die Geschichte des Rotzes als Infektionskrankheit hat in der deutschen Literatur mehrfach eine vorzügliche Bearbeitung gefunden, so von Löffler (1886) in der kurzen Einleitung zu seinem klassischen Werk über die Aetiologie der Rotzkrankheit und in der literarhistorischen Studie von Bass über die Rotzkrankheit der Pferde. Indem wir diejenigen, welche die Entwickelung der Lehre vom Rotz in ihren einzelnen Phasen genauer zu studieren wünschen, besonders auf die letztgenannte Quelle verweisen, beschränken wir uns hier darauf, in groben Zügen ein Bild dieser Entwickelung zu entwerfen.

Schon im Altertume war der Rotz als eine der gefährlichsten Erkrankungen der Einhufer bekannt und gefürchtet. Bereits Apsyrtus (4. Jahrh. n. Chr.) und Vegetius (5. Jahrh. n. Chr.) erwähnen ausdrücklich seine Kontagiosität. Wenn in der Folgezeit, während der Völkerwanderungen, die Erkenntnis von der Ansteckungsfähigkeit des Rotzes auch zeitweilig geschwunden sein mag, so ist es doch jedenfalls nicht nur der Ausdruck seiner persönlichen Erfahrung, sondern auch der seiner nächsten Vorgänger (z. B. Colerus), welche Solleysel im Jahre 1664 niederlegt, indem er erklärt, daß diese Krankheit eine ganz besondere Ansteckungsfähigkeit besitzt, da sie sich nicht darauf beschränkt, von dem erkrankten Pferde auf seine nächsten Nachbarn überzugehen, sondern auch, die Luft infizierend, alle übrigen unter demselben Dache Befindlichen treffen kann. Es ist dabei zu bemerken, daß Solleysel die ätiologische Zusammengehörigkeit der verschiedenen Aeußerungsformen des Rotzes bereits sehr wohl kannte, wie unter anderem aus seinem prägnanten Satze „der Wurm ist der leibliche Vater des Rotzes“ zu ersehen ist. Die Auffassung des Rotzes als einer ansteckenden Krankheit findet auch in der Folge ihren Ausdruck in den Werken von Gaspard de Saunier (1734), welcher das Pferdegeschirr, die Decken, Krippen, Tröge und sogar das Stallpflaster als Infektionsvermittler beschuldigt, ferner von Garsault (1741), der die Tötung rotzkranker, die Isolierung rotzverdächtiger Pferde anrät, sodann von Bourgelat (1764), welcher als größte Autorität seiner Zeit auf dem Gebiete der Tier-

medizin die sich bereits regende entgegengesetzte Ansicht niederzuhalten suchte.

Diese Gegenströmung war im Jahre 1749 durch den älteren Lafosse angeregt worden, welcher, jegliche Infektiosität des Rotzes leugnend, in ihm nichts weiter als einen lokalen Entzündungsprozeß sehen wollte. Die Lehre von der spontanen Entstehung des Rotzes ergriff bald selbst gleich einer Infektionskrankheit die Mehrzahl der französischen Veterinäre und griff zum Teil auch auf die Nachbarstaaten über. Fast ein Jahrhundert lang hielt sie sich in Frankreich dank dem Umstande, daß sie in der Schule von Alfort, der Hauptbildungsstätte für die Roßärzte der Armee, durch so glänzende Lehrer, wie Renault, Delafond, H. Bouley, überzeugte Unterstützung fand. Trotz aller Bemühungen der Schule von Lyon, deren Vertreter, wie Rainard, Gohier, Urbain, Leblanc, der Ansteckungstheorie treu geblieben waren, gelang es doch erst den suggestiven Bann der Irrlehre zu brechen, als Rayer im Jahre 1837 den Beweis erbrachte, daß der Rotz durch Kontagion auf den Menschen übergehen und vom Menschen auf das Pferd zurückgeimpft werden kann. Es ist um so wunderbarer, daß die Herrschaft der Spontaneisten, welche dem Lande einen immensen materiellen Schaden zugefügt hat, sich so lange in Frankreich halten konnte, als anderwärts und zum Teil sogar in Frankreich selbst die experimentelle Uebertragung des Rotzes von Tier zu Tier schon längst gelungen war.

Bereits im Jahre 1787 berichtete Wollstein, daß der Rotzeiter für Pferde ansteckend sei, wenn man ihn auf die Oberfläche der Haut verimpfe. Um dieselbe Zeit führte auch Abildgaard Versuche in dieser Richtung aus, wie aus den Worten seines genialen Schülers Erich Viborg hervorgeht, welcher seinerseits 1797 eine umfassende experimentelle und klinische Arbeit über den Rotz der Oeffentlichkeit übergab. Viborg gelang es durch entsprechende Impfungen, den Wurm und Rotz in allen Formen künstlich bei Pferden hervorzurufen; in seinen Versuchen erwiesen sich Eiter, Nasenausfluß, Blut, Speichel, Harn, Schweiß und sogar die Hautausdünstung rotzkranker Pferde als infektiös. Ohne die Natur des Rotzgiftes näher bestimmen zu können, stellte er fest, daß es durch Austrocknen und Erhitzen zugrunde geht. Auf diesen Erfahrungen ließen sich bereits gewisse rationelle Maßnahmen gegen die Verbreitung des Rotzes aufbauen, um so mehr als die Schwierigkeiten der Rotzdiagnose durch die Möglichkeit von Kontrollimpfungen nunmehr bedeutend verringert waren. Freilich war es Viborg noch nicht gelungen, die Krankheit auf andere, nicht zum Pferdegeschlechte gehörige Tiere überzuführen; so sehen wir denn auch, daß in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts nur Pferde und in den südlichen Ländern Esel als Versuchstiere zu diagnostischen Zwecken benutzt werden.

Vor Rayer waren schon 1812 Lorin in Frankreich, 1821 Schilling in Deutschland und 1830 Ellioston in England zu der Erkenntnis gekommen, daß die Rotzkrankheit auch auf den Menschen übergeht, und 10 Jahre darauf konnten bereits Breschet und Rayer in einer resumierenden Mitteilung an die Académie des sciences angeben, daß auch einige andere Tiere für den Impfrotz empfänglich sind: Hunde (nach den Versuchen von Burgess, Renault[403],

Leblanc[250]), Ziegen (Prinz), Schafe (Renault & Bouley[409]). In schneller Reihenfolge häuften sich die Erfahrungen auf diesem Gebiete: es wuchs nicht nur die Liste derjenigen Tiere, welche sich künstlich mit Rotz infizieren ließen, sondern es wurde auch die spontane Erkrankung von Karnivoren nach dem Genusse von Fleisch rotzkranker Tiere über jeden Zweifel erhoben. Der erstere Umstand hatte die praktische Folge, daß zu den diagnostischen Kontrollimpfungen an Stelle der teuren und nicht überall leicht zu beschaffenden Esel kleinere Laboratoriumstiere empfohlen wurden und in Aufnahme kamen, so Hunde (Galtier[152]), Meerschweinchen (Strauss[492]), Katzen (Lissitzyn).

Mit der zunehmenden Erkenntnis der Gefahren, welche der Rotz in sanitärer und ökonomischer Hinsicht bietet, mehrten sich die Bestrebungen ihn nicht nur durch rechtzeitige Aufdeckung und Ausmerzung der befallenen Tiere zu bekämpfen, sondern auch seine Keime in loco zu vernichten und an weiterer Ausbreitung zu verhindern. An dieser Arbeit beteiligten sich Männer wie Renault[404, 407], Gerlach[161], Peuch[363, 365], Cadéac & Malet[67] usw., indem sie die desinfizierende Wirkung der verschiedensten physikalischen und chemischen Agentien auf virulentes Rotzmaterial untersuchten. Indes, da damals der spezifische Erreger noch unbekannt war, so entbehrten diese Experimente einer sicheren Basis; trotzdem bestehen die erzielten Resultate teilweise noch heute zu Recht.

Die Periode der bakteriologischen Forschungen beginnt mit dem Jahre 1868, wenn man von einer Arbeit Langenbecks (1841) absieht, welcher in dem Nasenausfluß rotzkranker Pferde Mikroorganismen beobachtet hat, die jedoch späterhin als nicht spezifisch, und zwar als aus dem Futter stammend von Bollinger[43] erkannt worden sind. In Frankreich waren es Chauveau sowie Christot & Kiener, in Deutschland Hallier und Zürn, welche fast gleichzeitig an die Fragen von den rotzerregenden Keimen herantraten. Durch vielfaches Auswaschen von Eiter aus dem Lungenabszeß eines rotzkranken Pferdes gelang es Chauveau festzustellen, daß das Rotzgift an die korpuskulären Elemente — Leukocyten und feine Körnchen — gebunden ist, die gelösten Substanzen des Waschwassers dagegen inaktiv sind; eine Züchtung dieser feinen Körnchen hat er jedoch unterlassen. Ebenso beschränkten sich Christot & Kiener auf die mikroskopische Betrachtung der Bakterien, welche sie konstant nicht nur im Eiter, sondern auch im Blut rotzkranker Tiere gefunden zu haben behaupteten. Nach ihrer Beschreibung handelte es sich um 2 Arten beweglicher Mikroorganismen: um runde Körnchen etwa von der Größe von Hefezellen und um noch größere stäbchenförmige Gebilde. Abgesehen davon, daß ihre Befunde von keiner Seite bestätigt worden sind, ist es nach unserem gegenwärtigen Wissen zweifellos, daß sie jedenfalls nicht den Bac. mallei vor Augen gehabt haben. Hallier züchtete zwar seinen „bei der Rotzkrankheit der Pferde auftretenden Parasiten", hatte aber ebenfalls nicht den Erreger dieser Krankheit in Händen, denn bei ihm handelte es sich um unbewegliche Micrococcuszellen und um Mycothrixfäden. Die letzteren fanden sich, nach der Angabe seines Mitarbeiters Zürn, besonders massenhaft im Inhalt der veränderten Kehlgangsdrüsen und zeigten „eine lebhafte kreiselartige Bewegung; einige sogar bewegten sich wie Aale und Spermatozoïden". Im-

pfungen zum Nachweise der spezifischen Bedeutung ihrer Mikroorganismen haben die genannten Forscher nicht ausgeführt. Als Semmer[465], welcher anfangs (1869) ihren Befund bestätigte, späterhin[466] (1876) das fehlende Experiment nachholte und eine Kultur der fraglichen Parasiten einem Füllen intravenös injizierte, blieb der erwartete Erfolg aus.

Im Jahre 1881 beobachteten Babes & Havas[18] im Abszeßeiter eines an Rotz zugrunde gegangenen Menschen feine Stäbchen mit sporenartigen Anschwellungen an den Enden, mithin schon morphologisch von den jetzt als Rotzbacillen feststehenden Bakterien abweichende Gebilde. Sehr wahrscheinlich ist es dagegen, daß von Roszahegyi (1882) bereits den Bac. mallei im Eiter menschlicher Rotzpusteln gesehen hat, soweit nach der Beschreibung von Größe, Form, Unbeweglichkeit seiner Mikroorganismen geurteilt werden kann, denn die Züchtung derselben ist ihm nicht gelungen. Unzweifelhaft endlich haben Bouchard, Capitan & Charrin (1882) in ihren Kulturen aus infektiösem Material von rotzkranken Pferden den Erreger der Krankheit erhalten und weiter übertragen, jedoch aus technischen Gründen ihn nicht reinzüchten können. So ist es denn Löffler & Schütz (1882) vorbehalten geblieben, volles Licht über den Erreger der Rotzkrankheit zu verbreiten. Die ätiologische Bedeutung des von ihnen entdeckten und beschriebenen Bac. mallei fand bald volle Bestätigung auch von anderer autoritativer Seite (Kitt[214], Weichselbaum[544]), und Löffler selbst veröffentlichte 1886 die eingangs genannte Arbeit, welche bis auf den heutigen Tag als das klassische Werk über den Rotzbacillus bezeichnet werden muß.

Die wissenschaftliche und insbesondere die praktische Bedeutung der Entdeckung des Rotzbacillus liegt auf der Hand. Das Studium der biologischen Eigenschaften desselben festigte die Grundlagen zu seiner Bekämpfung, und vor allem gewann die bis dahin oft überaus schwierige Diagnose des Rotzes mit einem Schlage bedeutend an Sicherheit. Immerhin waren gerade in letzterer Beziehung auch jetzt noch nicht alle Zweifel beseitigt, denn in den Fällen von okkultem Rotze beim Pferde, in denen bei Lebzeiten der Tiere kein zur bakteriologischen Prüfung verwendbares Material beschafft werden kann, blieb die Diagnose nach wie vor mehr als unsicher. Das Jahr 1890 brachte auch hierin Wandel. Die beiden russischen Veterinäre Helmann in St. Petersburg und Kalning in Dorpat gewannen gleichzeitig und unabhängig voneinander aus den Rotzbacillen ein Produkt — das Malleïn — welches rotzig infizierten Individuen eingespritzt eine charakteristische Reaktion des Organismus hervorruft. Der Wert dieses diagnostischen Hilfsmittels wurde fast in allen Ländern, welche von der Rotzplage heimgesucht sind, von einzelnen Gelehrten sofort richtig erkannt, und allenthalben schritt man zur Darstellung und Prüfung des Malleïns: Preusse, Foth, Kitt in Deutschland, Roux, Nocard in Frankreich, Schindelka in Oesterreich, Babes in Rumänien, Schweinitz & Kilborn in Nordamerika, Kresling, Semmer & Wladimiroff in Rußland usw. Von historischem Interesse ist folgende Tatsache. Während das Tuberkulin als Mittel zur Erkennung und Bekämpfung der Perlsucht sehr bald allgemeine Verwendung fand, entspann sich um die diagnostische Bedeutung seines Analogons, des Malleïns, ein jahrelang anhaltender Streit, wobei wunderbarerweise an die Spitze der

Malleïngegner Schütz trat, der Mitarbeiter Löfflers bei der Entdeckung des Rotzbacillus und Kochs in Fragen der Rindertuberkulose. Als Vorkämpfer auf der anderen Seite stand Nocard und verhalf dem Malleïn zu seinem in der ganzen Welt (außer in Preußen) anerkannten Recht. — Im Jahre 1907 hat das Malleïn eine Erweiterung seine Anwendungsmethode durch die Arbeiten von Vallée und von Martel erfahren, welche als erste die lokalen allergetischen Reaktionen beim Rotze prüften. Die Conjunctivalreaktion hat zunächst das Interesse russischer Untersucher (Choromansky, Wladimiroff u. a.) gewonnen, während die Hautreaktionen von Schnürer (Wien) weiter ausgebaut worden sind.

Mit der fortschreitenden Entwickelung der Immunitätslehre hat auch die Serodiagnostik ihren Einzug in die Malleusforschung gehalten. Zunächst war es die Agglutination der Rotzbakterien, deren praktische Verwendung angestrebt wurde. Während in England Mac Fadyean (1896) an dem Blute eines rotzigen Pferdes und Foulerton (1897) an dem Blute eines an Rotz erkrankten Menschen das Agglutinationsvermögen qualitativ prüften, stellte in Rußland Wladimiroff gleichzeitig die Grenzen der agglutinierenden Fähigkeit des Blutes von gesunden und rotzkranken Tieren fest. Einen weiteren Ausbau des Agglutinationsverfahrens als diagnostischer Hilfsmethode haben die umfassenden Arbeiten von Schütz & Miessner (1905) gebracht. — Was die Präzipitationsreaktion bei Rotz anbetrifft, so stammen die ersten Versuche von Dediulin und von Wladimiroff aus dem Jahre 1900. Die damalige Technik gestattete es aber lange Zeit nicht, zu verwertbaren Resultaten zu gelangen. Erst als von Pfeiler (1908) und Miessner (1909) das Ascolische Schichtungsverfahren dem bisherigen Mischungsverfahren substituiert wurde, gewann auch die Präzipitation für die Rotzdiagnose praktische Bedeutung. — Als jüngstes Glied der Reihe muß noch die Komplementbindung genannt werden, welche, von den deutschen Forschern Schütz, Schubert, Miessner und Trapp (1909) auf das sorgfältigste für den Rotz durchgearbeitet, in die Zahl der serodiagnostischen Hilfsmittel bei dieser Krankheit einzureihen ist.

Was die **geographische Verbreitung** des Rotzes anbetrifft, so scheint er in allen Erdteilen mit Ausnahme Australiens, wo er unbekannt ist, enzootisch zu sein. Von den europäischen Staaten ist Rußland zweifellos der am stärksten verseuchte, während das Deutsche Reich unter den Großstaaten die relativ günstigsten Verhältnisse aufweist. In Dänemark und Skandinavien soll der Rotz zu den seltenen Erkrankungen zählen.

II. Kurze Darstellung der Rotzkrankheit.

Die Rotzkrankheit (Malleus humidus, franz. morve, engl. glanders) wird auch als Wurm (franz. farcin) bezeichnet, wenn sie mit überwiegender Beteiligung der Hautdecken auftritt. Seit der Erkenntnis der ätiologischen Zusammengehörigkeit der beiden Formen ist jedoch die Einteilung nach der Lokalisation aufgegeben worden, und auch die anfänglich noch gebrauchte Bezeichnung Rotz-Wurm-Krankheit wird immer seltener angewendet.

Obwohl eine große Anzahl von Tierarten für die Rotzinfektion empfänglich ist, so wird dieselbe unter natürlichen Verhältnissen

doch nur bei relativ wenigen derselben angetroffen. In erster Linie sind es die Einhufer und unter diesen wieder die Pferde, welche von der Seuche heimgesucht werden. Schon bedeutend seltener erkrankt der Mensch am Rotz, und nur ausnahmsweise werden Katzen (Löwen, Tiger), Hunde, Ziegen spontan davon befallen.

Auf eine Besprechung der natürlichen Empfänglichkeit für Rotz werden wir in der Folge des näheren eingehen; hier sei nur hervorgehoben, daß dieselbe neben dem Infektionsmodus und der jeweiligen Virulenz des Infektionsmaterials für den Verlauf der Krankheit ausschlaggebend ist. Bei den Pferden nimmt sie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen chronischen Gang, während sie beim Menschen häufiger, beim Esel und der Katze immer akut verläuft.

Das Krankheitsbild des Rotzes ist so vielgestaltig, daß es kaum eine einheitliche Darstellung gestattet. Wir wollen daher im folgenden nur kurz die Hauptsymptome des akuten und des chronischen Rotzes beim Pferde*) und beim Menschen gesondert besprechen.

Der **akute Rotz des Pferdes** setzt entweder direkt als solcher ein oder geht aus dem chronischen hervor. Im ersteren Falle zeigt sich nach kurzer Inkubationszeit (3—5 Tagen) plötzlich hohes Fieber, welches 42° C erreichen kann und meist von Schüttelfrost begleitet ist. Das Tier verfällt sofort in Prostration: schwacher Puls, beschleunigte, unregelmäßige Respiration, Verlust des Appetits. Gleichzeitig erscheinen die sichtbaren Schleimhäute stark injiziert.

Nach 1—3 Tagen beginnen die spezifischen Lokalsymptome. Auf der Nasenschleimhaut treten Ekchymosen auf, in deren Niveau sich bald gelbe, rundliche, linsen- bis erbsengroße, mehr oder weniger konfluierende Pusteln erheben. Diese platzen nach wenigen Stunden, entleeren ihren serös-eitrigen Inhalt und wandeln sich in kraterförmige Geschwüre um. Hiermit setzt die profuse Absonderung von anfangs serösem, gelblichem, späterhin eitrigem, blutuntermischtem, safranfarbigem Nasenschleim ein, welcher teilweise den Nüstern anbackt. Mit ungeheurer Geschwindigkeit greifen die Geschwüre um sich, es gesellen sich zu ihnen neue, welche zum Teil ohne vorhergehende Pustelbildung entstehen; ganze Fetzen dunkler nekrotischer Schleimhaut werden abgestoßen, Fibrincoagula mischen sich ihnen bei; der Nasenausfluß nimmt einen blutig-jauchigen Charakter an und verlegt immer mehr die Nasenöffnungen. Da meist auch die Schleimhaut des Kehlkopfes in den Bereich der Affektion gezogen wird, so ist die Atmung äußerst erschwert, schnaufend und pfeifend.

Parallel mit den Symptomen des Nasenrotzes können sich diejenigen des Hautrotzes entwickeln. An verschiedenen Körperteilen zeigen sich umfangreiche, ödematöse, schmerzhafte Schwellungen, welche sich in 12—24 Stunden zum Teil resorbieren unter Zurücklassung von Eiterbeulen. Diese verwandeln sich bald in tiefe, dunkelrote, kraterförmige Geschwüre, welche um sich fressend zur Bildung von unregelmäßigen, profus eiternden Wunden führen. Die regionären Lymphgefäße werden nun auch in Mitleidenschaft gezogen. Auch sie sind anfangs von ödematöser Schwellung umgeben, zeichnen sich aber bald deutlich als wurmförmige, zu den benachbarten Lymph-

*) In der Beschreibung des Rotzes beim Pferde lehnen wir uns vorwiegend an die lichtvolle Darstellung Nocards[341] an.

drüsen führende Stränge ab; in ihrem Verlauf entstehen Knoten, die sich ebenso in schankröse Geschwüre umwandeln. Fast alle der Untersuchung zugänglichen Lymphdrüsen unterliegen einem analogen Prozeß und können bei akutem Rotz gleichfalls abszedieren.

Unter Steigerung der Symptome verfallen die erkrankten Tiere zusehends (Gewichtsverlust bis zu 40 kg pro Tag), und nachdem sich zuletzt noch Erscheinungen von seiten der Lungen (lobuläre Pneumonie) hinzugesellt, gehen sie in 8—30 Tagen an Asphyxie oder Intoxikation zugrunde. Ein Ausgang in chronischen Rotz kommt, so viel bekannt ist, nicht vor; allenfalls können subakute Exazerbationen im Verlaufe des chronischen Rotzes wieder zurückgehen.

Der **chronische Rotz der Pferde** wird, wie oben erwähnt, bedeutend häufiger angetroffen als der akute (ca. 90 Proz. der Fälle). Die Dauer seines Inkubationsstadiums läßt sich kaum bestimmen, da er meist entweder schleichend als okkulter Rotz einsetzt, oder aber die ersten äußeren Anzeichen wegen ihrer Geringfügigkeit übersehen werden. Die Krankheitsdauer kann sich über Monate und Jahre hin erstrecken. Dank einer derartigen Langsamkeit in der Entwickelung des pathologischen Prozesses kommt es beim chronischen Rotz in der Tat nicht selten vor, daß ganz gesonderte Krankheitstypen entstehen, und zwar je nach der Lokalisation des Prozesses in den Hautdecken, der Nasenschleimhaut usw. Freilich in der Mehrzahl der Fälle bestehen diese einzelnen Formen gleichzeitig nebeneinander oder gehen mehr oder weniger ineinander über. Immerhin empfiehlt es sich für die Klarheit der Darstellung, eine jede derselben für sich zu betrachten.

Der chronische Hautrotz oder Wurm spiegelt im Grunde genommen die gleichen Erscheinungen wider, welche wir bei der akuten Affektion der Hautdecken besprochen haben, nur entwickelt sich der Prozeß in bedeutend langsamerem Tempo, so daß die einzelnen Phasen desselben mit größerer Deutlichkeit hervortreten. Die primäre entzündliche Schwellung tritt mit Vorliebe an denjenigen Körperteilen auf, wo die Haut zart und das Bindegewebe locker ist (Innenflächen der Schenkel, Seiten des Halses, Flanken usw.). Die Geschwulst ist von Haselnuß- bis Hühnereigröße, unscharf begrenzt und betrifft die tiefen Hautschichten sowie das Unterhautzellgewebe. Mit dem Abfallen der Geschwulst bleibt, ihrem zentralen Teile entsprechend, ein derber, schmerzloser, runder Knoten zurück, welcher früher oder später zu fluktuieren beginnt, während die Haut über ihm sich verdünnt und die Haare verliert. Nach dem Durchbruch des viskösen, öligen, gelben, bisweilen blutig gestreiften Knoteninhaltes (Huile de farcin der Franzosen) bleibt ein sezernierendes, kraterförmiges Geschwür mit aufgeworfenen, granulierenden Rändern zurück, welches schwache Tendenz zur Heilung zeigt und meist noch langsam an Tiefe und Umfang zunimmt. Derartige Geschwüre bilden sich bald vereinzelt, bald in konfluierenden Gruppen oder multipel über den Körper verteilt, bald gleichzeitig, bald in größeren Zeitintervallen, so daß man neben frischen Knoten schon vernarbte Geschwüre antreffen kann.

Ausgehend von den Wurmknoten resp. Geschwüren entstehen die lymphangoitischen Stränge, welche anfangs einen mehr entzündlichen Charakter tragen, späterhin aber derb und schmerzlos werden und unbegrenzt lange persistieren können. Ihre Dicke und Länge hängt

von den örtlichen Verhältnissen ab. Nicht selten treten in ihrem Verlaufe knotenförmige Verdickungen auf, welche ihnen ein perlschnurartiges Aussehen geben. An solchen Stellen kommt es nicht selten zu sekundären Ulzerationen. Die entsprechenden Lymphdrüsen verwandeln sich in derbe, schmerzlose knollige Massen, welche fast niemals abszedieren.

Der chronische Nasenrotz manifestiert sich durch drei Kardinalsymptome: Geschwürsbildung, Ausfluß und Drüsenschwellung. Die Geschwürsbildung auf der Nasenschleimhaut unterscheidet sich von der bei akutem Rotz nur durch geringere Ausdehnung, langsameres Tempo und unter Umständen durch die Tendenz zur Heilung, wobei meist strahlige Narben zustandekommen. Die höher gelegenen Geschwüre entziehen sich der Beobachtung, die der Nasenöffnung näher gelegenen sind leicht an den charakteristischen derben, wallartig aufgeworfenen Rändern und dem speckigen oder aber granulierenden Boden zu erkennen. Oft ist nur eine Nasenhälfte befallen. Dementsprechend ist in solchen Fällen auch der Ausfluß nur einseitig. Menge und Beschaffenheit des letzteren hängt von dem Zustande der Geschwüre und der übrigen nicht spezifisch affizierten Schleimhaut, sowie von Ruhe oder Bewegung des Tieres ab. Während des Aufbruchs der Geschwüre ist er zähschleimig und trocknet in Borken an den Rändern der Nüstern an, späterhin wird er mehr eitrig und kann zeitweilig infolge Gefäßarrosionen Blutstreifen enthalten, was für pathognomonisch gilt. — Je nach der Lokalisation in der Nase sind auch die Kehlgangdrüsen ein- oder beiderseitig geschwellt, und zwar anfänglich mehr teigig diffus, späterhin derb und höckerig; dabei sind sie an die Unterlage, ausnahmsweise auch an die Haut fixiert. In letzterem Falle kann es zu oberflächlichen Eiterungen kommen. Sind die nasalen Veränderungen sehr gering, so findet man eventuell auch nur einzelne Drüsenläppchen in der genannten Weise verändert.

Der chronische Laryngotrachealrotz, zuerst von Abadie beschrieben, lokalisiert sich ausschließlich auf den Kehlkopf und die Luftröhre. Die von den Geschwüren und der entzündeten Mucosa produzierte Absonderung wird für gewöhnlich verschluckt, kann aber dadurch zur Untersuchung gewonnen werden, daß man bei hervorgezogener Zunge eine leichte Pression auf die erkrankten Organe ausübt. Da letztere überaus empfindlich sind, so werden hierdurch Hustenstöße ausgelöst, welche schleimig-eitrige, stark mit Blut untermischte Massen zutage fördern.

Der chronische Lungenrotz kann sehr lange bestehen und sogar ausheilen, ohne sich überhaupt durch irgendetwas zu verraten; aber auch diejenigen Symptome, welche er schließlich äußert, besitzen nichts Charakteristisches.

Das Allgemeinbefinden der an chronischem Rotz leidenden Pferde ist ein höchst wechselndes und hängt zum großen Teil von der Individualität und der Gunst oder Ungunst der äußeren Verhältnisse ab. Während der Exazerbationen wird ein unregelmäßiges remittierendes oder intermittierendes Fieber beobachtet. — Der natürliche Ausgang der Krankheit kommt bei manifesten Symptomen meist nicht zur Beobachtung, da die Pferde getötet werden. — Völlige Ausheilung des chronischen Rotzes ist keineswegs ausgeschlossen[341, 344] und sogenannte „klinische Genesung" ist sogar sicherlich ein häufigeres Vor-

kommnis, besonders in südlichen Ländern (Meyrick, Semmer[468]), als gemeinhin angenommen wird. Sehr zweifelhaft aber bleibt es, ob der Organismus sich ebenso häufig auch im bakteriologischen Sinne tatsächlich der Rotzinfektion entledigt, da selbst in alten, bereits verkalkten Herden noch lebensfähige Keime angetroffen werden können.

Der **akute Rotz des Menschen** verläuft unter Umständen noch stürmischer als der des Pferdes, mit 2—3 Tagen Inkubation und nach 6—8 Tagen zum Tode führend. Gewöhnlich aber beträgt die Krankheitsdauer 2—3 Wochen (längste Dauer nach Marie[292] 32 Tage). Den Allgemeinerscheinungen geht entweder ein lokaler Prozeß an der Infektionsstelle voraus, oder sie setzen nach Prodromalsymptomen unbestimmten Charakters direkt ein. Im Anfange kann Fieber fehlen; Schüttelfröste sind sehr selten. Bald jedoch stellen sich unregelmäßige Temperatursteigerungen, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenkschwellungen, eventuell Bluthusten und anderweitige Symptome ein, welche zu Verwechselungen mit Abdominaltyphus (Strube[495]), Gelenkrheumatismus (Sittmann, Gold), croupöser Pneumonie, Influenza, Sepsis usw. Veranlassung geben können, bis die charakteristischen Veränderungen an der Haut, in den Muskeln und auf den Schleimhäuten Klarheit bringen.

An verschiedenen Stellen der Haut, bisweilen über die ganze Körperoberfläche verbreitet, bisweilen weniger dicht gesät, treten rote Flecke auf, die sich in pockenähnliche Pusteln (ohne Delle) und weiter in schankröse Geschwüre verwandeln. Zugleich entwickeln sich in den tiefen Bindegewebslagen und in der Muskulatur, besonders der der Extremitäten, größere Beulen und Geschwülste, welche ausgedehnt abszedieren, so daß sie sogar Sehnen und Knochen bloßlegen können. — Von den Schleimhäuten bildet auch beim Menschen diejenige der Nase den Prädilektionsort für die Rotzgeschwüre. Zwar sind die letzteren bei Lebzeiten meist nicht der direkten Beobachtung zugänglich, jedoch manifestieren sie ihre Anwesenheit durch einen reichlichen Nasenausfluß, der ursprünglich dünn, zäh und schleimig, allmählich immer dickflüssiger, mehr eitrig, manchmal sogar blutig und jauchig wird. Die Affektion der Nase gehört übrigens keineswegs zu den konstanten Aeußerungsformen des Rotzes beim Menschen; so hat Marie dieselben unter 37 sicheren Fällen nur 7mal verzeichnet. Wo aber ulzeröse Rhinitis besteht, gesellen sich zu ihr meist analoge Prozesse auf den Schleimhäuten der weiteren Respirationswege, der Mundhöhle, auf der Conjunctiva. Auch die Lungen werden in Mitleidenschaft gezogen und schließlich beim generalisierten Rotz alle parenchymatösen Organe, serösen Häute usw. — Der Tod tritt infolge von Erschöpfung oder von Bakteriämie ein.

Der **chronische Rotz des Menschen** zeigt die weitgehendste Analogie mit dem chronischen Rotz des Pferdes. Alle Prozesse spielen sich langsamer ab, und es tritt hie und da Heilung der Geschwüre unter Narbenbildung ein. Nach Infektion durch die Hautdecken entstehen oft zunächst „wurm“-ähnliche Erscheinungen, daneben kommt es aber auch zu erysipelatösen Veränderungen und beim weiteren Fortgang der Infektion zu tiefliegenden, beulenartigen Geschwülsten, zu intermuskulären Abszessen, zu Gelenkanschwellungen. Die Naseninfektion fehlt nach Bollinger[43] in wenigstens der Hälfte aller Fälle und verläuft, wenn sie vorhanden, unter weniger bedrohlichen Symptomen. — Die Körpertemperatur kann zeitweilig

ganz normal erscheinen, dann aber wieder unregelmäßige Steigerungen aufweisen, besonders bei Ausbruch von Geschwüren, bei Nachschüben und Rezidiven.

Die Dauer der Erkrankung kann Monate, selbst Jahre betragen und mit Genesung abschließen. Bollinger schätzt die Häufigkeit der Heilungen auf 50 Proz.; diese Zahl ist sicherlich zu hoch gegriffen, wie aus der Aufstellung von Nicolle & Dubos[324] hervorgeht. In den letal verlaufenden Fällen ist der Tod entweder durch Kachexie, durch Komplikationen oder durch Ausartung in akuten Rotz bedingt.

Der **Impfrotz.** Was den Impfrotz anbetrifft, so ist bei diesem das Krankheitsbild in noch höherem Grade als beim spontanen Rotz abhängig von den drei Faktoren, Empfänglichkeit des Versuchstieres, Virulenz des Impfmaterials und Infektionsmodus, welche in späteren Abschnitten gesondert zu besprechen sind. Es ist fast selbstverständlich, daß man bei der experimentellen Erzeugung der Krankheit die ganze Skala von Intensitätsgraden hervorrufen kann, angefangen mit relativ leicht heilenden lokalen Affektionen und aufgehört mit schwerer reiner Rotzseptikämie, welche so rapid verläuft, daß es kaum zu makroskopisch wahrnehmbaren anatomischen Veränderungen kommt.

III. Einiges über die pathologische Anatomie des Rotzes.

Die pathologische Anatomie des Rotzes hat vielfach eine sehr eingehende Bearbeitung gefunden. Da eine ausführliche Darlegung der höchst mannigfachen makroskopischen und mikroskopischen Befunde aus dem Rahmen dieses Werkes heraustreten würde, und wir im folgenden nur eine flüchtige Skizze geben können, so sei hier wenigstens auf eine Anzahl der wichtigsten einschlägigen Arbeiten verwiesen, und zwar auf diejenigen von Virchow[536, 537], Leisering[258], Gerlach[161], Ravitsch, Renaut, Werner[548], Pflug, Rabe, Beresin, Schütz[456], Leclainche & Montané, Nocard[341], Leredde, Altuchoff[5].

Die hervorstechendsten Veränderungen, welche sich in allen möglichen Variationen, bald vereinzelt, bald gemeinsam wiederfinden, sind: Pusteln, Knoten, diffuse Infiltration, Lymphangitis, Lymphadenitis, Geschwüre, Narben.

Die Pusteln werden sowohl auf der Haut als auch auf den Schleimhäuten angetroffen. Unter heftiger Hyperämie im Gebiete des Papillarkörpers findet eine umschriebene Exsudation statt, welche die Epidermis kuppelförmig vorwölbt. Die ausgebildete Pustel ist von graugelber Farbe und oft von einem roten Hof umgeben; ihr Inhalt besteht aus einer viskösen, an Leukocyten und Rotzbacillen reichen Flüssigkeit. — Ein ganz analoges Bild bieten die Pusteln der Schleimhäute.

Die Knoten kommen in fast allen Geweben vor und sind die typischste Aeußerung des Rotzes. Virchow reiht sie unter die Granulome. Die ganz jungen Knötchen präsentieren sich oft in Gestalt einer Ecchymose, welche in ihrem Zentrum einen kleinen grauen, halbdurchscheinenden, elastischen Herd einschließt. Mit dem Zunehmen des letzteren verringert sich der rote Hof. Der ausgebildete Knoten besteht aus einer bindegewebigen, fest mit der Umgebung

verwachsenen Kapsel, welche von einer käsigen oder eitrigen Masse erfüllt ist. Dazwischen werden alle Uebergangsstadien angetroffen, und zwar in prägnantester Weise in der Lunge. Größe und Form (meist rundlich) der Knoten variiert und ist von Alter und Matrix abhängig. Das Konfluieren der Knoten zu größeren Gruppen ist eine gewöhnliche Erscheinung.

Die diffuse Infiltration spielt sich im interstitiellen Gewebe ab und nimmt je nach der Lokalisation (Haut, Schleimhäute, Lunge usw.) ein verschiedenes Aussehen an. Immer handelt es sich zunächst um eine Stauung in den erweiterten Lymphgefäßen, woran sich eine pralle Durchtränkung des umgebenden Gewebes anschließt. An den Randpartien des anfangs ödematösen, späterhin infiltrierten Bezirkes sieht man schon in frühen Stadien die Tendenz zur Bindegewebsneubildung. Im weiteren hängt das Bild davon ab, ob die Sklerosierung erfolgreich fortschreitet oder ob es den im Infiltrat enthaltenen Bacillen gelingt, dem suppurativen Prozeß das Uebergewicht zu geben.

Die Lymphangitis ist eine konstante Erscheinung in der Nachbarschaft der vorerwähnten spezifischen Alterationen, und zwar handelt es sich anfangs meist um eine Perilymphangitis, während späterhin auch die Wandungen selbst engagiert sind und es zur obturierenden Koagulation des Gefäßinhaltes kommt. Die sich in der Folge einstellende fibröse Umwandlung, sowie das Vorkommen von sekundärer Rotzknotenbildung im Verlauf besonders der langen oberflächlichen Lymphstränge verdienen als charakteristische Befunde Beachtung.

Die Lymphadenitis im Gebiete der befallenen Organe ist im Beginn durch keinerlei besondere Merkmale gekennzeichnet. Die Drüsen erscheinen nur vergrößert, sehr saftreich, bisweilen hyperämisch. Erst bei längerem Bestande des Prozesses zeigen sich isolierte käsige, fibrös eingekapselte Herde in den Follikeln. Dadurch, daß die fibröse Umwandlung auch auf das interfollikuläre Gewebe und die Gefäßscheiden übergehen kann, kommt jene bereits erwähnte derbe, höckerige Beschaffenheit der Drüsen zustande.

Die Geschwüre tragen im wesentlichen alle den gleichen Charakter, mögen sie nun aus Pusteln, isolierten Knoten, konfluierenden Knoten, diffus infiltrierten Partien oder aus ganzen Lymphsträngen hervorgegangen sein, mögen sie auf der äußeren Haut oder auf den Schleimhäuten ihren Sitz haben. Immer sind die Ränder aufgeworfen, derb, der Boden speckig oder granulierend und mit eitrigen Massen oder Borken bedeckt. Unterschiede machen sich nur in der Größe, der Form und der Tiefe geltend; besonders wenn die Abszedierung relativ weit von der Oberfläche begonnen hat, können sinuöse Geschwüre und komplizierte Fistelgänge angetroffen werden.

Die Narben stellen nur beim chronischen Rotz einen relativ häufigen Befund dar und zeichnen sich durch ihre große Derbheit und Armut an Blutgefäßen aus. Aber auch beim subchronischen und selbst beim akuten Rotz ist die Tendenz zur Bindegewebshyperplasie am Rande des eigentlichen Kampfplatzes zwischen Bacillen und Körperzellen meist nicht zu verkennen.

Je nach der **Lokalisation der Veränderungen** kommen mehr oder weniger typische pathologisch-anatomische Bilder zustande, welche wir ebenfalls im folgenden kurz skizzieren wollen. Außerdem sei

auch auf einige wissenswerte, wenn auch seltenere Lokalisationen hingewiesen.

Haut. Ueber die verschiedenartigen Veränderungen in der Haut (wie Pusteln, Knoten, Geschwüre, Wurmstränge) ist das Wesentlichste schon im vorstehenden berichtet worden. Hier haben wir nur hinzuzufügen, daß die diffuse Infiltration in Gestalt von erysipelatösen und phlegmonösen Prozessen (z. B. beim akuten Rotz des Menschen) auftreten kann, wobei die Konkurrenz heterogener Bakterien sich nicht immer ohne weiteres ausschließen läßt; ferner daß sie bei chronischem Verlaufe Veranlassung zu enormer Verdickung und Sklerosierung der Haut geben kann. Derartige elephantiastische Erscheinungen werden vornehmlich bei Pferden an den Extremitäten und am Kopfe angetroffen.

Schleimhäute. Auch hier ist das früher Gesagte nur durch Weniges zu ergänzen. — Wenn die Rotzgeschwüre der oberen Respirationswege lange ihren progredienten Charakter bewahren, so usurieren sie die von der Schleimhaut bekleideten Knochen resp. Knorpel [z. B. Perforation der Nasenscheidewand, Zerstörung der Gießbeckenknorpel (Dieckerhoff[115]) u. dergl.]. — In den Hohlräumen der Nasenmuscheln, sowie in den Oberkiefer- und Stirnhöhlen werden bisweilen sehr bedeutende Ansammlungen von schleimig-eitrigen (höchst virulenten) Massen angetroffen. — Die Knötchen- und Geschwürsbildung setzt sich bei Pferden per continuitatem auch auf die Luftsäcke, die Eustachischen Röhren, die Trachea und die Bronchen fort. In der Trachea ist mit Vorliebe die vordere Fläche (Dieckerhoff) der Sitz der Erkrankung, welche unter Umständen einen ausgesprochenen wurmartigen Charakter (Nocard[338]) annehmen kann; als Residua des abgelaufenen Prozesses bekommt man hier langgestreckte, unregelmäßige, eisblumenartige (Rabe) Narben zu Gesicht. — Von den Schleimhäuten des Verdauungstraktes werden, außer denen des Pharynx (Dieckerhoff), ausnahmsweise auch diejenigen des Magens (Winogradoff, Wyss) und des Darmes (Spontanerkrankung, Röll, Fütterungsrotz, Schütz[458]), insbesondere des Blinddarmes (Vecchia) zum Sitze von Rotzknoten resp. Geschwüren.

Zirkulationsapparat. Veränderungen am Myocard (Berton) und Endocard (kleine Knötchen) sind jedenfalls kein häufiges Vorkommnis. Dagegen werden die Blutgefäße in den befallenen Organen stark in Mitleidenschaft gezogen. Es kommt hier nicht nur zu perivaskulärer, diffuser Infiltration, sondern auch zur Alteration der Gefäßwandungen und zu ausgedehnten Thrombenbildungen (Vatel, Ehrich u. a.) mit allen ihren Konsequenzen. — Das Blut selbst weist Hyperleukocytose (Christot & Kiener, Bollinger, Rajewsky, Baschinsky), Verringerung der Erythrocytenzahl (Malassez, Mikrukoff) und vermehrten Fibringehalt (Eckert) auf. Rotzbacillen sind selbst bei akutem Krankheitsverlauf nicht konstant im Blute vorhanden.

Lunge. Die Rotzprozesse in der Lunge sind ungemein vielgestaltig. Die Knötchen werden teils isoliert, teils in kleinen Gruppen, bisweilen nur in geringer Zahl, bisweilen dagegen in enormen Mengen angetroffen. In letzterem Falle findet man meist Knoten verschiedenen Alters und verschiedenen Entwickelungstufen angehörig nebeneinander. — Ferner kommen in den Lungen besonders bei chronischem Rotz lobuläre Herde zur Beobachtung, welche sich an der Pleurafläche als gelbliche, rotgeränderte Flecken, auf dem Schnitt

als körnige, keilförmige, infarktartige Bildungen präsentieren. Bei akutem Rotz kann der Prozeß auch einen ganzen Lobus ergreifen, und man findet dann in der hepatisierten Masse eingestreute eitrige oder käsige Herde. Bei längerem Bestande ist der Ausgang der Lungenaffektionen entweder in Vernarbung, wobei die kleinen Herde sogar in Verkalkung übergehen können [die Möglichkeit einer Verwechslung mit verkalkten Knoten parasitären Ursprungs ist hier naheliegend (Schütz[458])], und die größeren — ausgedehnte Schwarten zurücklassen; oder aber, was seltener ist, es entstehen durch Vereiterung und Verjauchung mit den Bronchen kommunizierende Kavernen. — Die Pleura ist je nach dem Sitz und der Intensität der Alteration mehr oder weniger mitaffiziert; selbst exsudative Pleuritis und Hydrothorax sind als Sekundärerscheinungen nicht ausgeschlossen (Dieckerhoff). — Wenn der Tod infolge von akutem Rotz eintritt, können Fettembolien in den Lungen angetroffen werden (Puschkarew & Uskow).

Milz. Bei spontanem Rotz wird die Milz nicht selten vergrößert angetroffen, ohne daß irgendwelche anderweitigen, makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen vorhanden wären. In anderen Fällen (bei Pferden in 42 Proz. nach Bollinger) enthält sie Knoten, welche bei chronischem Verlauf lange persistieren und keine Neigung zu Ulzerationen zeigen; Dieckerhoff hat nur einmal eine solche beobachtet. Die Herde sind nach Nocard[341] immer embolischen Ursprungs. Hiermit würde auch der von Kernig beobachtete Fall von chronischem Rotz beim Menschen in Einklang stehen, wo die Sektion infarktartige Veränderungen in der Milz aufdeckte. — Beim Impfrotz empfänglicher Laboratoriumstiere werden miliare Rotzknötchen in der Milz fast niemals vermißt.

Leber. Knotenbildung in der Leber kommt bei Pferden nach Bollinger in 14 Proz. der Fälle vor. Beim Impfrotz läuft sie gewöhnlich parallel mit dem gleichen Vorgang in der Milz. Auch in der Leber sind die Knoten vaskulären Ursprungs und entwickeln sich im Zentrum der Lobuli (Leredde). Bisweilen entsteht eine peri- und intralobuläre Cirrhose mit reichlicher Neubildung von Gallenkanälchen (Cadiot & Gilbert). Sommerbrodt beschreibt in einem Falle von menschlichem Rotz eine nekrotisierende und ulzerative Entzündung in dem Gebiet des Ductus hepaticus sinister. — Ob die Rückbildung der Leberknötchen mit Verkalkung einhergehen kann, ist noch streitig (Olt).

Nieren. Nach Dieckerhoff „bilden sich nur selten in der Rindensubstanz kleine und größere Knötchen, die ebenso wie die Rotzherde in der Milz nicht erweichen“. Baschinsky fand im interstitiellen Gewebe Knötchen (zum Teil mikroskopisch kleine) und Infiltrate. Nocard[330] verfügt über eine Beobachtung von Rotzabszessen in der Niere und über eine zweite[339], bei der das Parenchym fünf große, keilförmige, mit dickem Eiter erfüllte Infarkte beherbergte. Die Häufigkeit des Befallenseins der Nieren wird von Bollinger auf 10 Proz. geschätzt.

Genitalapparat. Eine primäre Affektion der Genitalien findet offenbar nur ausnahmsweise statt; so berichtet Auer von einer Frau, bei der die Uebertragung der Krankheit durch den Coitus rotzige Perimetritis und Peritonitis zur Folge hatte, und Colin[92] fand bei einer Stute mit latentem Rotz zwei spezifische Geschwüre in der

Scheide. Sekundäre Erscheinungen an den Gentitalien sind dagegen keineswegs selten. Beim akuten Rotz der Hengste ist häufig der Prozeß gleichmäßig über den ganzen Testikel verbreitet, oder aber auf die Epididymis beschränkt; in beiden Fällen ist die Tunica vaginalis in Mitleidenschaft gezogen. Impft man Meerschweinchen reines Rotzmaterial in die Bauchhöhle ein, so entsteht in der Regel schon nach 2—3 Tagen eine beiderseitige spezifische Entzündung der Tunica vaginalis, welche bei längerem Bestande auch auf die Hoden und Nebenhoden übergreift (Straus[492]). Der chronische Rotz kann ebenfalls sowohl beim Pferde als auch beim Menschen (Virchow) von Knötchenbildung oder diffuser Infiltration in den Hoden (Jakowski) begleitet sein.

Zentralnervensystem. Boschetti[53] hat in mehreren Fällen die Befunde älterer Autoren bestätigt, indem er beim Pferde an den Plexus choroidei erbsen- bis nußgroße myxomatöse Rotzknoten konstatierte, und Tedeschi[501] fand in einem Falle von chronischem Rotz beim Menschen als Todesursache eine akute Rotzmeningitis. Dem letztgenannten Forscher gelang es darauf[502], durch Impfung von Rotzvirus in die Nervenzentra bei den Versuchstieren schwere rotzige Alteration der Meningen, des Gehirns und des Rückenmarkes hervorzurufen, desgleichen durch Impfung in die vordere Augenkammer[503] rotzige Basalmeningitis. — Von einer Beteiligung des Rückenmarkes an der Rotzerkrankung berichten Coupland (Myelitis malleosa) und Galtier[154] (rote Erweichungsherde im Gebiet der lumbalen Anschwellung).

Das Auge kann entweder in den allgemeinen Rotzprozeß hineingezogen werden, wie in dem Falle von Babes & Havas[18] (Rotzknoten auf der Conjunctiva bulbi eines Menschen) und in den Versuchen von Tedeschi[502, 503], wo nach intrakranieller Infektion „eine echte Papilloretinitis und rotzige Choroïditis“ sich einstellte; oder aber das Auge erkrankt primär an Rotz, wie in der Beobachtung von Richter an einem Pferde.

Muskeln. Die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten wird beim Menschen häufiger als beim Pferde zum Sitze von Rotzknoten. Die Größe der Herde schwankt zwischen der eines Hanfsamens bis zu der eines Taubeneies. Hier, wie in der Subcutis werden alle Uebergänge von einem festen, grauen, mit hämorrhagischem Hofe umkleideten Knötchen bis zu fibrösen, mit eitrigen oder käsigen Massen erfüllten Säcken angetroffen. Rabe weist auf eine besondere Prädilektionsstelle beim Pferde hin: auf den kurzen Kopf des Biceps femoris, an dessen unterem Ende er öfter abgekapselte Rotzabszesse gefunden hat, während die übrige Muskulatur frei davon war.

Knochen. Die Affektionen der Knochen werden relativ selten verzeichnet, vermutlich weil ihnen bei den Sektionen gewöhnlich keine besondere Aufmerksamkeit zugewandt wird. Sie sind beschrieben worden von Virchow (Osteomyelitis malleosa), Bollinger (Knotenbildung im Periost des Schädels), Werner[547] (von der Costalpleura auf eine Rippe fortgesetzter Prozeß), Eggeling (metastatische Affektion des zweiten Halswirbels), Nocard[341] (am Humerus), Babes & Havas[18] (Knötchen zwischen Periost und Knochen sowie im Knochenmark beim Menschen), Tedeschi[501] (Osteomyelitis der Tibia und Fibula bei einem Menschen), Gold u. a. Bei akutem und subakutem Rotz fanden wir immer das Fettmark der Röhrenknochen in

größerem oder geringerem Umfange in rotes Mark umgewandelt; es ist hierin wahrscheinlich die Ursache für die obenerwähnte Fettembolie der Lungen zu sehen.

IV. Der Rotzbacillus.

A. Morphologie.

Die Rotzbacillen sind feine Stäbchen von sehr wechselnden Dimensionen, so daß es kaum möglich ist, eine präzise Beschreibung ihrer typischen Wuchsform zu geben. Ihr Inhalt ist nicht homogen, was unter anderem schon daraus hervorgeht, daß sich die einzelnen Teile desselben gegenüber den üblichen Bakterienfarbstoffen verschieden verhalten.

Löffler charakterisiert die Rotzbacillen in der folgenden Weise[1]: „Die Länge der Stäbchen schwankte nur innerhalb sehr geringer Grenzen, zwischen ein und zwei Dritteilen des Durchmessers eines roten Blutkörperchens. Ihre Dicke betrug etwa den fünften bis achten Teil ihrer Länge. Sie waren entweder gerade oder leicht gebogen, an den Enden abgerundet, im ganzen etwas kürzer und dicker als Tuberkelbacillen. Meist sah man zwei Stäbchen durch eine zarte ungefärbte Zwischensubstanz in der Längsrichtung miteinander verbunden ... In den Flüssigkeiten erschienen die Stäbchen ein wenig dicker und kürzer als in den Kulturen und auf den Serumflächen; meist hingen auch hier zwei Stäbchen aneinander." Weiterhin aber beschreibt er auch andere Formen und spricht von der ungleichmäßigen Färbbarkeit des Zellinhaltes. „Untersucht man gefärbte Deckglaspräparate von dem eitrig-käsigen Inhalt rotziger Lymphdrüsen des Meerschweinchens oder von den Rotzknötchen aus der Milz von Feldmäusen, so trifft man nicht selten einzelne Bacillen, welche etwas dicker erscheinen als die übrigen, und welche sich nicht ganz gleichmäßig, sondern an den Polen stärker als in der Mitte gefärbt haben. Es macht sogar den Eindruck, als ob diese Bacillen etwas ausgebaucht wären ... Noch auffallender ist das Verhalten von Bacillen, welche älteren, etwa 8—14 Tage alten, bei Körpertemperatur gehaltenen, auf Serum oder auf Kartoffel oder in neutralisierten Fleischinfusen gezüchteten Kulturen entnommen worden sind. Beim Anblick eines solchen mit Methylenblau gefärbten Präparates hat man den Eindruck, als wären statt der Bacillen Mikrokokken vorhanden. Ueberall sieht man kleine blaue Körnchen. Mit Zuhilfenahme der Blende erkennt man jedoch, daß die blauen Körnchen die allein gefärbten Teile eines Bacillus darstellen. Man sieht, daß zwei solcher Körnchen durch eine ungefärbte Zwischensubstanz verbunden sind, ja man nimmt bisweilen wahr, daß in kleinen, die 8—10-fache Länge eines Rotzbacillus besitzenden Fädchen, welche in Kartoffelkulturen nicht selten angetroffen werden, die gefärbten und ungefärbten Stellen abwechseln." Löffler war damals geneigt, dieses eigenartige Verhalten des Zellinhaltes den Farbstoffen gegenüber als Absterbephänomen anzusprechen.

Im allgemeinen besteht die von Löffler gegebene Beschreibung der Rotzbacillen auch heute noch zu Recht; im Detail bedarf sie jedoch einiger Ergänzungen.

Der Kontur der Rotzbacillen erscheint bei genauer Betrachtung fast immer uneben; nur an ganz jungen Exemplaren ist er wirklich

glatt. Die Enden der Stäbchen sind in der Tat meist abgerundet, jedoch können sie auch leicht kolbig aufgetrieben oder umgekehrt spitz auslaufend sein, ohne daß es sich um Involutionsveränderungen handelt.

Außer der charakteristischen Anordnung der Bacillen zu zweien hintereinander, werden auch Kettenverbände von mehreren Individuen angetroffen. Außerdem finden sich die Bacillen nicht selten parallel zueinander gelagert, und zwar nicht nur in Kulturen, sondern auch im Rotzeiter.

Die von Löffler angegebenen Dimensionen, sowie die in den meisten Lehrbüchern aufgeführten (Länge 2—5 μ, Breite 0,5—1 μ), sind als Durchschnittswerte zu betrachten, welche sowohl nicht erreicht, als bei weitem überschritten werden können. Babes[19] gibt zwar an, daß die Breite der Rotzbacillen meist nur 0,2—0,3 μ, selten 0,4 μ, niemals aber 0,5 μ beträgt, jedoch beziehen sich seine Messungen nur auf 8 Tage alte Kartoffelkulturen. Andererseits behauptet Semmer[471], daß unter gewissen Verhältnissen (bei der Fadenbildung) die Rotzbacillen oft die Dicke von Milzbrandfäden auf Kartoffeln erreichen. Was die Länge des Bac. mallei anbetrifft, so hängt dieselbe von verschiedenen Umständen ab. Die Wuchskraft der Bacillen selbst und die Eigenschaften des ihnen gebotenen Substrates spielen hierbei die Hauptrolle. In jungen üppig wachsenden Kulturen vermißt man fast niemals neben Bakterienzellen von mittleren Dimensionen ganz kurze, fast kokkenartige Individuen, während es unter ungünstigen Entwickelungsbedingungen nicht selten zur Bildung von langen ungeteilten Fäden kommt. Die letzteren sind wohl zu unterscheiden von den oben erwähnten Kettenverbänden; Brazzola hat auf dieselben aufmerksam gemacht; bald darauf sah Finger die Rotzbacillen im Unterhautzellgewebe von Meerschweinchen und Kaninchen zu langen Fäden auswachsen; in alten Kulturen erwähnt als erster Kranzfeld lange Formen, die um das 3—4-fache die gewöhnlichen Rotzbacillen übertreffen; Semmer[471] fand seine weiter unten zu besprechenden hellgrauen Kartoffelkolonien zum Teil aus filzartigen Geflechten langer Fäden bestehend; Bonome & Vivaldi[49] konnten die Entstehung wirrer Filamente durch schädigende Zusätze minimer Mengen von Kadaverin oder Neurin zur Nährbouillon willkürlich hervorrufen. Besonderes Interesse beansprucht in dieser Beziehung die Beobachtung Krajewskys[233], daß 3 Monate alte Kartoffelkulturen von Rotz, die fast nur noch aus zerfallenen Stäbchen bestehen (mithin, wie wir weiter unten zeigen werden, bereits in ihren vegetativen Eigenschaften geschwächt sind), bei Uebertragung auf frisches Substrat, in den ersten Tagen fast ausschließlich nicht segmentierte Fäden ergeben, welche 10—16mal die Länge gewöhnlicher Rotzbacillen übertreffen. Hierzu kann ich hinzufügen, daß wir die gleiche Erscheinung beständig bei der Umsaat jahrealter Bouillonkulturen zu Gesicht bekommen, und ferner, daß bei dem Neuwuchs von Rotzbacillen nach vorausgegangener Agglutination nicht selten zunächst Wirrsale von langen ungeteilten Fäden entstehen, wie wir gemeinsam mit Afanassieff konstatiert haben. Marx, nach ihm Galli-Valerio[149], Conradi, Mayer[300] haben an den Fäden der Rotzbacillen echte Verzweigungen und kolbige Enden beschrieben und wollen aus diesem Grunde den Rotzpilz unter die Streptotricheen resp. Aktinomyceten (Levy) einreihen.

Die körnige Struktur der Rotzbacillen, welche, wie schon aus der oben angeführten Darstellung Löfflers zu entnehmen ist, besonders deutlich bei schwacher Färbung hervortritt, hat eine verschiedenartige Auslegung erfahren. Die einen erblicken gleich Löffler in der Körnung den Ausdruck einer Degeneration; so sprachen Bonome & Vivaldi[49] die hellen Partien in den Bacillen für Vakuolen an; Semmer[471] vermutete sogar, daß die Hohlräume mit einer schleimigen oder kolloïdalen Substanz erfüllt seien; Noniewicz[343] brachte das Auftreten der Körnchen mit der Abschwächung der Virulenz in Zusammenhang. Andere dagegen, wie Weichselbaum[544] und anfänglich auch Kitt[214], glaubten in der Differenzierung des Zellprotoplasmas den Beginn einer Sporenbildung zu erkennen. Unseres Erachtens ist die sogenannte Körnung der Rotzbacillen zunächst weder als Absterbeerscheinung noch auch als Vorbereitung zur Sporulation aufzufassen. Das Protoplasma der Rotzbacillen ist eben auch in normalem Zustande von ungleichmäßiger Beschaffenheit und besteht aus Partien von verschiedener Dichte und Färbbarkeit. Schon an den frischen Stäbchen kann man sich mit geeigneten Hilfsmitteln (genügende Vergrößerung, enge Blenden) von dem abweichenden optischen Verhalten der einzelnen Abschnitte der Individuen überzeugen. Greift man nun zur Anwendung von Anilinfarben, so erkennt man die ungleichmäßige Affinität des Zellprotoplasmas zu denselben nur bei relativ schwacher Tinktion; denn wie Krajewsky[233] durchaus richtig angibt, erscheinen die Rotzbacillen bei sehr starker Färbung wieder fast homogen, da sie absolut unfärbbare Partien normaliter überhaupt nicht enthalten. Marx berichtet sogar, daß es ihm gelungen ist, mit der von Neisser für Diphtheriebacillen angegebenen Methylenblau-Vesuvinfärbung die sonst schwach tingierbaren Stellen in den Rotzbacillen braun darzustellen, während das übrige Protoplasma sich in Form intensiv blauer Körperchen präsentierte.

Ueber die Anordnung der hellen und dunklen Teile (bei geeigneter Färbung) läßt sich ein allgemeines Gesetz kaum aufstellen. Csocor geht entschieden zu weit, wenn er von einem so regelmäßigen Wechsel derselben spricht, daß er sie mit aneinandergereihten „ganz kleinen Würfelchen" vergleicht. Es ist richtig, daß sie meist die ganze Dicke der Bakterienzelle einnehmen, jedoch ist dies durchaus nicht ausnahmslos der Fall. Zudem sind sie von höchst wechselndem Kontur. Derselbe ist bald scharf abgesetzt, bald mehr verwaschen, und in den seltensten Fällen geradlinig; vielmehr können die dunklen (gefärbten) Partien sowohl kugelig, als ovoïd, als auch besonders an den Enden der Stäbchen konkav-konvex erscheinen. Ebenso wechselnd ist ihre Anzahl und ihr Abstand voneinander. An kurzen Individuen sind sie in der Tat meist bipolar angelegt, an etwas längeren in der Weise, daß zwei gefärbte Körnchen die Enden, ein drittes die Mitte einnimmt usw.; jedoch gehört es keineswegs zu den Seltenheiten, daß gerade das Ende eines Stäbchens oder Fadens von einer hellen Partie gebildet wird. Das Gesagte gilt von Rotzbacillen aus jungen, lebenskräftigen Kulturen.

Eine besondere Bedeutung kommt denjenigen feinen Körnchen zu, welche in ganz alten Kulturen angetroffen werden. In solchen Kulturen sieht man neben den verschiedensten Involutions- und Degenerationsformen, wie sie bei den meisten Bakterien zu

finden sind, die überaus kleinen intensiv färbbaren Körnchen teils freiliegend, teils in nicht mehr tingierbare, schattenhafte Bacillenreste eingeschlossen. Frl. N. Schultz und deren Schüler Rothert haben diese bei vielen Mikrobenarten vorkommenden Gebilde einer eingehenden Untersuchung unterworfen und in ihnen verdichtete oder geschrumpfte Protoplasmaklümpchen erkannt, welche sich bei ungünstigen Lebensbedingungen in den Bakterienzellen bilden und Monate, selbst Jahre lang eine Dämmerexistenz führen, um bei günstigen Verhältnissen wieder aufzuquellen und aufzuleben. Dieselbe Bedeutung kommt, wie wir uns überzeugt haben, auch den feinen Körnchen in den alten Rotzkulturen zu; nur müssen wir hinzufügen, daß die aus ihnen, bei der Umsaat, neu hervorgehende Generation in ihren vitalen Eigenschaften (typische Kolonienbildung, Virulenz) geschwächt erscheint. Es handelt sich somit um eine Dauerform besonderer Art. Dieselbe hat nichts mit den Sporen gemein, von denen sie sich nicht nur morphologisch und tinktoriell, sondern auch durch ihre geringe Resistenz gegen Austrocknung und höhere Temperaturen unterscheidet.

Sporen werden von den Rotzbacillen nicht gebildet. Zwar berichtet Brazzola (1886) von endogener Sporenbildung in älteren Kulturen, sodann Baumgarten[30] (1888), daß Rosenthal in seinem Laboratorium nach der Neisserschen Methode an Deckglaspräparaten von etwas älteren Rotzkulturen tiefrot gefärbte, gleichmäßig große, scharf kreisrunde Kügelchen teils frei, teils in den blaugefärbten Stäbchen gefunden habe, und bald darauf Preusse[382], daß sich in der Tiefe einer bei hoher Temperatur gezüchteten Kartoffelkultur von Bac. mallei Sporen gebildet hätten, welche sich ähnlich den Milzbrandsporen mit Karbol-Fuchsin färben ließen; indes sind diese Beobachtungen vereinzelt geblieben, und die meisten übrigen Forscher, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben (Löffler, Kitt[215], Salmon u. a.), stellen die Sporulation bei den Rotzbacillen entschieden in Abrede.

Was die Angaben über Eigenbewegung des Rotzbacillus anbetrifft, so sind dieselben durchaus als irrig zu bezeichnen. Marie[291] hat durch exakte Versuche (Messungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit auf feuchten Flächen nach Gabritschewsky) die Immobilität des Bacillus malleï nachgewiesen. Der Rotzbacillus ist nicht einmal mit Geißeln ausgestattet, welche ihn zu willkürlicher Lokomotion befähigen könnten. Der Irrtum früherer Autoren muß offenbar darauf zurückgeführt werden, daß der Bacillus malleï in flüssigen Medien eine überaus lebhafte Molekularbewegung zeigt. Vielleicht liegt die Ursache der letzteren in einem besonders labilen Gleichgewicht des Zellkörpers, dessen Protoplasma, wie wir oben gesehen haben, in seinen einzelnen Abschnitten von ungleichmäßiger Beschaffenheit ist.

B. Chemische Zusammensetzung.

Die chemische Zusammensetzung der Rotzbacillen ist nach den Analysen Kreslings folgende. Bei 110° getrocknet hinterlassen die von der Kartoffel geernteten Bakterien 22,78—24,86 Proz. Trockensubstanz. Diese gibt 6,67 Proz. einer schwach alkalisch reagierenden weißen Asche, welche viel Phosphorsäure, ferner Kalium, Natrium, Schwefelsäure und Spuren von Eisen und Chlor enthält. Bei der Extraktion der Trockensubstanz sukzessive mit Aether, Al-

kohol absol. und Wasser, löst sich im Aether 2,84 Proz., im Alkohol 3,87 Proz., im Wasser 25,75 Proz. Da jedoch von dem Alkoholextrakt noch 82,9 Proz. (oder 3,06 Proz. der Trockensubstanz) in Aether löslich sind, so enthält die trockene Bakterienmasse 6,05 Proz. in Aether löslicher und nur 0,664 in Alkohol löslicher, in Aether aber unlöslicher Substanzen. Der von keinem der genannten Lösungsmittel aufgenommene Rückstand enthält 1,51 Proz. Asche, welche hauptsächlich aus Phosphorsäure besteht. Mit dem Aether wird aus den Rotzbacillen ein Fettsäurekörper extrahiert, von gelber Farbe, Butterkonsistenz, mit dem Schmelzpunkt 40°; seine Asche ist reich an Phosphorsäure, außerdem ist in ihm Lecithin, ein Fettalkohol (Cholesterin?) und Oleïnsäure enthalten. In dem wässerigen Auszug sind viel Eiweißkörper vorhanden. Der Stickstoffgehalt der Trockensubstanz, bestimmt nach Kjeldahl, ist nicht ganz konstant, beträgt durchschnittlich 10,5—10,1 Proz. Shattock gibt an, bei sorgfältiger Untersuchung von mit Osmiumsäure behandelten Kartoffelkulturen feinste Fetttröpfchen gesehen zu haben, freilich nur in den langen Stäbchen.

C. Färbbarkeit.

Die Färbung der Rotzbacillen gelingt zwar mit allen üblichen Anilinfarbstoffen, jedoch werden dieselben relativ schwer aufgenommen und sehr leicht an Entfärbungsmittel abgegeben. Daher ist eine Färbung nach der Gramschen Methode nicht möglich. Um intensiv tingierte Bilder zu erhalten, ist es ratsam, eine Beize zu verwenden. Löffler empfiehlt den Zusatz von 1 Teil 0,01-proz. Kalilauge zu 3 Teilen einer konzentrierten alkoholischen Methylenblau-(resp. Gentianaviolett- oder Fuchsin-)Lösung, desgleichen eine Lösung, welche man erhält, „wenn man die Tuberkelbacillen-Farbflüssigkeit — Anilinwasser-Gentianaviolett resp. Fuchsin — mit der gleichen Menge Kali 1:10000 resp. $^1/_2$-proz. Lösung von Liq. Ammonii caustici vermischt“. Durchaus befriedigende Resultate erzielt man bei Benutzung der Karbolsäure als Beize, sei es, daß man sie in Form des Kühneschen Karbol-Methylenblaus, des Ziehlschen Karbolfuchsins oder als Zusatz zu Thionin (Nocard) resp. zu Gentianaviolett (Czaplewsky) verwendet. Den gleichen Erfolg sah Galli-Valerio[149] bei Färbung mit Formalin-Methylenblau. Trotzdem bleibt die Auffindung der Rotzbacillen eine schwierige, sobald es sich nicht um Präparate von Reinkulturen, sondern um Ausstriche oder Schnitte von pathologischen Produkten handelt. Um die Rotzbacillen von den sie umgebenden Zellelementen zu differenzieren, sind verschiedene Verfahren vorgeschlagen worden.

Zur schnellen Untersuchung frischen lebenden Materials empfiehlt Straus[492], demselben einen Tropfen einer wässerigen Lösung von Methylenblau oder Gentianaviolett zuzusetzen, wobei sich die Rotzbacillen „prompt färben, ohne die ihnen so eigentümliche schnelle Bewegung an Ort und Stelle einzubüßen“. Finger, welcher dieselbe Methode angibt, zieht es vor, zu dem frischen Material alkalisches Methylenblau oder alte Vesuvinlösung unter das Deckglas zufließen zu lassen.

Das klassische Verfahren für die Färbung getrockneter Deckglaspräparate bleibt das von Löffler vorgeschriebene: „Nachdem die Deckgläschen etwa 5 Minuten auf der alkalischen

Lösung (s. o.) geschwommen haben, nimmt man sie heraus, taucht sie eine Sekunde nur in eine 1-proz. Essigsäure, welcher man durch einen Zusatz von Tropäolin 00 in wäßriger Lösung eine etwa rheinweingelbe Farbe gegeben hat, und wäscht schnell mit destilliertem Wasser nach. Der Zusatz von Tropäolin 00 hat die auffallende Wirkung, daß das gefärbte Zellplasma ganz und die Kerne etwas entfärbt werden, während die Bacillen ihre Farbe konservieren."

Die Behandlung von Gewebeschnitten geschieht nach Löffler in der folgenden Weise: „Färbt man mit der alkalischen Methylenblaulösung, so genügt es, um intensive Färbungen zu erzielen, die Schnitte nur einige Minuten in der Farblösung zu belassen, dann spült man sie in der Essigsäure-Tropäolin 00-Lösung ab, entwässert sie in Alkohol, bringt sie in Zedernöl und aus diesem in Canadabalsam. In der alkalischen Gentianaviolett-Anilinwasserlösung müssen die Schnitte etwas länger, $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde, belassen werden, ebenso in der Fuchsinlösung. Besser noch als die Essigsäure-Tropäolin-Lösung eignet sich zur Nachbehandlung der aus der alkalischen Methylenblaulösung herausgenommenen Schnitte eine andere Flüssigkeit, bestehend aus: 10 ccm Aq. dest. mit Zusatz von 2 Tropfen konzentrierter schwefliger Säure und einem Tropfen 5-proz. Oxalsäure. Diese Lösung zieht den Farbstoff schnell aus dem Gewebe, namentlich aus den Kernen aus, ohne die Bacillen bei passender Anwendung zu entfärben. Ganz strikte Vorschriften über die Dauer der Einwirkung lassen sich nicht geben, da die Dicke der Schnitte dabei von wesentlicher Bedeutung ist. Dünne Lungenschnitte läßt man 2—4 Minuten in der intensiven Methylenblaulösung, spült sie etwa 5 Sekunden in der Oxalsäuremischung ab und bringt sie dann in absoluten Alkohol, aus welchem sie, sobald sie entwässert sind, in Zedernöl kommen. Von Vorteil ist es, die Schnitte, bevor man sie in die Methylenblaulösung bringt, einige Minuten in die Lösung von Kali 1:10000 zu legen."

In der gleichen Absicht, die Kernfärbung möglichst vollständig zum Schwinden zu bringen und die Rotzbacillen um so deutlicher im Gewebe hervortreten zu lassen, hat Kühne eine Modifikation seines bekannten Verfahrens ausgearbeitet, welche im wesentlichen in folgendem besteht: Die Schnitte werden, falls sie in Alkohol konserviert waren, zunächst mit Wasser behandelt, bevor sie für 3 bis 4 Minuten in die Karbolmethylenblaulösung gelangen; aus der Farbe werden sie, nach kurzem Abspülen in salzsaurem Wasser, wo sie sehr schnell den erforderlichen blaßblauen Ton annehmen, in Aq. dest. übertragen. Hierauf folgt flüchtiges Eintauchen in Alkohol und 5 Minuten lange Einwirkung von terpentinhaltigem Anilinöl (6—8 Tropfen Terpentinöl auf ein Blockschälchen). Endlich müssen die Schnitte noch durch reines Terpentinöl und durch Xylol passieren, ehe sie in Balsam eingeschlossen werden. Die unerwünschte bakterienentfärbende Einwirkung des Alkohols läßt sich dadurch vermeiden, daß die gefärbten und gespülten Schnitte mit Fließpapier getrocknet werden, bevor zur Behandlung mit Anilinöl geschritten wird.

Preusse[382] empfiehlt für die Färbung der Rotzbacillen in Schnitten ein von Long angegebenes Gemisch, welches aus gleichen Teilen einer konzentrierten alkoholischen Methylviolettlösung und Xylol zusammengesetzt und mit 0,01-proz. Kalilauge alkalisch gemacht

ist. Dieses Gemisch wird in das von Löffler vorgeschriebene Verfahren an Stelle der Methylenblaulösung substituiert.

Um selbst an dicken Schnitten brauchbare Resultate zu erzielen, kombinierte Noniewicz[343] die Methode Löfflers mit der Antrocknungsmethode Unnas. Die Schnitte werden aus dem Alkohol auf 2—5 Minuten in Löfflers alkalische Methylenblaulösung eingelegt, hierauf in Aq. dest. gewaschen und in die entfärbende Mischung übertragen, welche aus 75 Teilen $^1/_2$-proz. Essigsäure und 25 Teilen $^1/_2$-proz. Tropäolin-00-Lösung besteht. Die Schnitte bleiben hierin 2—5 Sekunden und länger. Ferner folgt Auswaschen und sogar Auswässern der Schnitte in Aq. dest., wobei aus ihnen die Essigsäure und ziemlich viel Farbe entfernt wird. Nunmehr müssen die Schnitte auf dem Objektträger ausgebreitet, mit Fließpapier abgesogen und darauf an der Luft oder über der Flamme angetrocknet werden. Schließlich betröpfelt man sie so lange mit Xylol, bis vollkommene Aufhellung stattfindet. Die Untersuchung geschieht in Xylol oder Canadabalsam (Behandlung mit Nelken-, Origanon-, Anilinöl usw. ist nicht zulässig).

Unna selbst hat speziell für die Färbung der Rotzbacillen in den Hautknoten u. dgl. noch folgende Methoden vorgeschlagen, bei denen die Differenzierung der Bakterien von dem Kernchromatin, außer durch Antrocknung der Präparate, noch durch Entfärbungsmittel angestrebt wird, welche auf die letztgenannte Substanz energischer wirken als auf die Rotzbacillen, und endlich durch starke Aufhellung der Schnitte in Ol. terebinthin. rectificatiss. Nachdem die angetrockneten Schnitte $^1/_2$ Stunde mit alkalischer Methylenblaulösung gefärbt worden sind, kommen sie in Wasser, wobei sie abgelöst werden. Wenn nun weiter zur Entfärbung Glyzerinäthermischung dienen soll, so müssen die Präparate mehreremal hintereinander einige Sekunden mit der genannten Mischung behandelt und mit Wasser ausgewaschen werden. Will man mit 1-proz. Arsensäure entfärben, so läßt man dieselbe 5—10 Sekunden auf den Schnitt einwirken und entfernt sie dann durch Wasser. In beiden Fällen folgt dann Entwässerung mit absolutem Alkohol, Aufhellung mit Terpentinöl und Einschließung in Balsam.

Nach Nicolle[320] benutzt man zur Färbung der Rotzbacillen (und anderer in den Geweben schwer darstellbarer Bakterien) ein Verfahren, welches darauf beruht, daß in den nach Löffler oder Kühne vorgefärbten Schnitten die Bacillen durch $^1/_2$-proz. Essigsäure und 10-proz. Tanninlösung differenziert resp. fixiert werden, worauf die Präparate gespült, entwässert und in der üblichen Weise weiterbehandelt werden. Auch Duval, Gasne & Guillemont empfehlen das Nicollesche Verfahren, färben jedoch die Schnitte mit Ziehlscher Lösung vor.

Eine Doppelfärbung der Rotzbacillen im Gewebe ist außerordentlich schwer zu erreichen. Kühne hat dieselbe dadurch angestrebt, daß er die nach seiner oben angegebenen Weise blau gefärbten Schnitte aus dem Xylol auf 3—5 Minuten in Terpentinöl überführte, welchem auf ein Blockschälchen 5 Tropfen Safranin- oder 2 Tropfen Auramin-Anilinöl zugesetzt war. Es heben sich dann die blauen Bakterien deutlicher von dem blaurötlichen resp. hellgrünen Untergrunde ab. Unna benutzt als Kontrastfarbe eine 1-proz. Säurefuchsinlösung, wobei er entweder die Schnitte darin über Nacht vorfärbt,

sie dann in Wasser auswäscht, antrocknet und weiter, wie oben beschrieben, mit alkalischem Methylenblau ($^1/_4$ Stunde) und 1-proz. Arsensäure behandelt, oder aber, indem er die Blaufärbung vorausgehen läßt, die Schnitte in Wasser abspült und sie darauf für 15 Minuten in eine Mischung bringt, die aus gleichen Teilen konzentrierter wässeriger Tanninlösung und 1-proz. Säurefuchsinlösung besteht. In beiden Fällen wird vor der Einbettung in Balsam mit Alkohol entwässert und Bergamottöl zur Aufhellung benutzt. Gorini empfiehlt für denselben Zweck ein Farbengemisch aus 1 Teil gesättigter wässeriger Methylenblaulösung, 1 Teil 0,5-proz. Eosinlösung in 70-grädigem Alkohol und 2 Teilen Wasser. Deckglaspräparate färben sich hierin in einigen Minuten, Schnitte in $^1/_2$—1 Stunde.

V. Die Rotzkulturen.

Die Züchtung der Rotzbacillen gelingt ohne besondere Schwierigkeiten und bietet, abgesehen von den Kartoffelkulturen, wenig Charakteristisches. Bevor wir zur Beschreibung ihres Wachstums auf den verschiedenen Nährmedien übergehen, seien einige allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt.

Das Temperaturoptimum für das Gedeihen der Rotzbacillen liegt zwischen 30 und 40° C. Nach Löfflers Versuchen an Kartoffelkulturen findet bei 20° C noch kein Wachstum statt; dasselbe beginnt erst bei 22° C. Als obere Wachstumsgrenze bezeichnet er 43° C, während bei 45° C schon keine Vermehrung mehr beobachtet wird. Diese Angaben stimmen im wesentlichen auch für die anderen Substrate, nur müssen wir hinzufügen, daß nicht selten durch längeres Kultivieren an saprophytäre Existenz gewöhnte Rotzbacillenstämme sich schon bei niedrigerer Zimmertemperatur, als die oben angeführten, auf Gelatine, Bouillon oder Glyzerinagar entwickeln, was auch Brazzola, Raskina, Kranzfeld, Babes[19] u. a. gesehen haben.

Was die Aërobiose der Rotzbacillen betrifft, so ist dieselbe ziemlich deutlich ausgesprochen. Bei ungenügender Sauerstoffversorgung (in tiefen Schichten der Nährmedien) oder in Wasserstoffatmosphäre (Marx) findet eine nur mangelhafte Vermehrung dieser Bakterien statt.

In Bezug auf die Reaktion der Nährböden sind die Rotzbacillen nicht eben schwierig. Zwar gedeihen sie am üppigsten bei schwachsaurer Reaktion (Smith, Kresling[236], Schröder), jedoch kommen sie auch ganz gut auf den in üblicher Weise neutralisierten und sogar schwach alkalisch gemachten Substraten fort.

Ein Zusatz von Glyzerin (4—5 Proz.) zu den Kulturmedien begünstigt in hohem Grade das Wachstum der Rotzbacillen, so daß die Kulturen nicht nur schneller angehen, sondern sich auch reicher entwickeln.

Bei der Züchtung auf den verschiedenen Nährböden bieten die Rotzbacillen im einzelnen folgende Erscheinungen dar.

Bouillon. Die in der üblichen Weise dargestellte neutralisierte Bouillon aus dem Muskelfleisch vom Menschen, vom Pferde, Schaf, Kaninchen, Hund, Rind und Huhn, mit und ohne Zusatz von Pepton, ist bereits von Löffler als geeigneter Nährboden für den Rotzbacillus bezeichnet worden. Wie oben erwähnt, ist nicht neutrali-

sierte Bouillon vorzuziehen, sobald es sich darum handelt, möglichst üppige Entwickelung der Kulturen (z. B. bei der Malleïnbereitung) zu erzielen. Foth[137] warnt dabei ausdrücklich vor dem Ueberneutralisieren und nachfolgenden Abstumpfen mit Salzsäure. Durch Glyzerinzusatz wird die Ertragsfähigkeit noch erhöht. Die Trübung der Flüssigkeit beginnt bei Bruttemperatur oft schon am Tage nach der Beschickung und ist zunächst eine überaus gleichmäßige; bei leichter Erschütterung erscheint sie wie ein feines Wölkchen, durch dessen Bewegung, infolge seiner ungleich werdenden Dichtigkeit, eine moiréartige Zeichnung entsteht. Weiterhin bildet sich ein weißlicher, schleimiger Bodensatz, ohne daß es jedoch zur Aufklärung der Bouillon kommt. Zugleich entsteht am Rande der Oberfläche ein grauweißer Ring, welcher sich unter günstigen Umständen ausbreiten und zur Bildung eines schleimigen Deckhäutchens führen kann, wie es zuerst von Smith beschrieben worden ist, besonders wenn man die Aussaat nach Foth von vornherein am Rande der Flüssigkeit anbringt. Nach Wochen und Monaten, nachdem das sich mehrfach neubildende Häutchen schon längst endgültig versunken ist, persistiert noch ein schleimiger Saum am Rande der Oberfläche. Am Boden der alten Bouillonkulturen findet man dann eine dicke, zähe, kohärente Masse, die sich selbst durch heftiges Schütteln nicht mehr völlig verteilen läßt. Die Bouillon selbst erscheint dickflüssiger, sehr schleimig und nimmt einen gelbbraunen (nach Smith orangegelben), allmählich immer dunkler braunen Farbenton an. Die Angabe Salmons, daß in seinem leicht alkalischen Pepton-Rindfleisch-Infus der Rotzbacillus, ohne Trübung hervorzurufen, wächst, und erst am Ende der ersten Woche sich beim Umschütteln ein gelblichweißer Bodensatz zeigt, hat bisher keine Bestätigung gefunden.

Gelatine, am besten schwach sauer und mit Glyzerinzusatz. Frisch aus dem Tierkörper isolierte Kulturen gehen nicht immer auf Gelatine an. Im Stichkanal kommt es meist zu diskontinuierlichem Wachstum, welches außerdem in den oberen Abschnitten relativ reichlicher ist als in den tieferen. Der Streifen ist weiß oder grau, ohne Aestchenbildung. Auf der Oberfläche entsteht sehr langsam eine beschränkte, zarte, transparente (Babes[19]), mattglänzende, weißliche, schmutzigweißliche (Migula) oder graue Auflagerung, welche nach Löffler bei Züchtung bei mehr als 20° C mit einem Stich ins Bräunliche versehen ist. Die sich allmählich einstellende trichterförmige Einsenkung der Gelatine ist nicht der Ausdruck von Erweichung (Brazzola, Migula), sondern von Austrocknung des Substrates an seiner ganzen Oberfläche (Schantyr[438]); freilich will Raskina auch wirkliche Verflüssigung beobachtet haben. Im Thermostaten bei 37° C entsteht in der verflüssigten Gelatine eine flockige, weißliche, visköse Masse (Galtier[154]). Vom Verhalten der Rotzbacillen auf Gelatineplatten geben Lehmann & Neumann folgende detaillierte Beschreibung: a) Natürliche Größe: Aufliegende wie tiefliegende Kolonien klein, weißlich, punktförmig, auch nach längerem Stehen sich nicht wesentlich vergrößernd. Die Aufliegenden erhalten einen durchsichtigen, zarten Hof. b) 60-fache Vergrößerung: Aufliegende Kolonien: unregelmäßig, rundlich, wellig gebuchtet, weißlich glänzend, durchscheinend, mit welligen Erhebungen und starken Reflexen; ältere Kolonien mehr gelblich, besonders im Mittelpunkt, mit strichartigen, eingeschnittenen Zeichnungen. Tiefliegende Ko-

lonien: rundlich bis oval, glattrandig, im Innern zart krümelig, an den Randpartien gestrichelt, Randzone scharf markiert.

Agar ist gleichfalls am besten mit Glyzerinzusatz und unneutralisiert zu verwenden. Die Kulturen des Rotzbacillus auf diesem Nährboden bieten nichts Charakteristisches. Schon am zweiten Tage ist bei Züchtung im Thermostaten längs des Striches deutliches Wachstum zu erkennen. Die Kolonien erscheinen flach, transparent, mattweißlich oder grau und können mit der Zeit einen Stich ins Gelbliche annehmen; Smith hält sogar die blaß strohgelbe Farbe der Kolonien auf saurem Agar für kennzeichnend. Während bei 37 ^{0} C die Kolonien rasch konfluieren, und bald ein breiter Rasen längs des Impfstriches entsteht, geht bei Zimmertemperatur die Entwickelung erheblich langsamer vor sich; trotzdem kann auch hier der Streifen in einer Woche die Breite von 7—8 mm erreichen (Kranzfeld). Die Konsistenz der Pilzrasen ist eine zähschleimige. Im Kondenswasser wird Trübung, Häutchenbildung und Bodensatz wie in der Bouillon beobachtet.

Blutserum. Schon bei seinen ersten Versuchen hat Löffler festgestellt, daß der Rotzbacillus vorzüglich gut auf erstarrtem Pferde- und Hammelblutserum wächst, unstreitig weniger üppig auf Rinderserum. Sanarelli erhielt befriedigende Resultate mit dem koagulierten Serum von Hühnern. Zu der Charakteristik, welche Löffler von den Serumkulturen gegeben hat, ist auch heute nichts hinzuzufügen: „Am dritten Tage nach der Aussaat treten die aus den einzelnen Keimen hervorgegangenen Bacillen in der Form gelblich durchscheinender Tröpfchen auf der Serumoberfläche in die Erscheinung . . . Die Tröpfchen besitzen eine zähschleimige, visköse Konsistenz. Läßt man eine solche Kultur längere Zeit, etwa 8—10 Tage, im Brütapparat stehen, so verändert sie ihr Aussehen. Die Tröpfchen verlieren ihre gelbe Transparenz und werden milchig-weiß . . . . Es sind unzweifelhaft kleine Kristalle, durch deren Ausscheidung die weißliche Trübung der Tröpfchen hervorgerufen wird . . . . In dem Kondensationswasser . . . . gedeihen die Bacillen ebenfalls . . . . als weißliche Masse am Grunde der Flüssigkeit. Auch diese zeigt . . . . eine schleimige Konsistenz.“ Verflüssigung der Serumgallerte findet nicht statt.

Kartoffel ist der Nährboden par excellence für die Rotzbacillen, weil sie auf ihm am leichtesten und unter durchaus charakteristischen Erscheinungen wachsen. Die erste Veröffentlichung hierüber stammt von Kitt [214], obwohl Schütz und Löffler unabhängig von ihm schon vorher diese Tatsache erkannt hatten. Der letztgenannte Autor gibt von den Kartoffelkulturen folgende Beschreibung: „Schon am zweiten Tage sah man auf allen Kartoffelhälften einen zarten, gelblichen, durchscheinenden Ueberzug. Am dritten Tage waren alle Kartoffeln mit einem gleichmäßigen, bernsteinfarbigen Ueberzuge versehen. Nach etwa 6—8 Tagen mischte sich der bernsteingelben, durchscheinenden Kultur ein rötlicher Farbenton bei: die Durchsichtigkeit verlor sich, und die Kultur zeigte eine mehr an das Rot des Kupferoxyduls erinnernde Farbe. Die die Kultur umgebende, nicht besäte Kartoffelzone zeigte eine schwach grünliche Farbennüance, während die Oberfläche nicht geimpfter Kartoffeln grauweißlich erscheint.“

Wer viel mit Kartoffelkulturen der Rotzbacillen zu tun hat, kann das Gesagte im allgemeinen bestätigen, wird aber hinzufügen müssen, daß die grünliche, von anderen Autoren als gelblichgrün oder bläulichgrün bezeichnete Randzone durchaus nicht zu den beständigen Erscheinungen gehört. Außerdem bietet die Farbe der Pilzrasen so viel Spielarten, daß eine einheitliche Beschreibung kaum möglich ist. Dieselbe kann im Anfang kaum merklich gelb sein (besonders bei relativ niedriger Temperatur, Migula) und sogar von grauem Ton (Semmer[471]), aber auch honiggelb (Weichselbaum[546]) oder von der Schattierung des Milchkaffee (Babes[19]) und späterhin beim Nachdunkeln entweder rein braun (schokoladenbraun, Babes) werden oder die verschiedensten Nuancen von Braunrot (Fuchsrot, C. Fränkel) annehmen. In allen Fällen aber erhält sich sehr lange eine gewisse Transparenz, so daß der Vergleich mit flüssigem Honig oder mit Bernstein durchaus treffend gewählt erscheint.

Als Ursache der Transparenz glaube ich die ungemein reichliche Produktion von Schleim seitens der Rotzbacillen ansehen zu müssen, und zwar auf Grund folgender Beobachtung. Bei der Umsaat alter Bouillonkulturen, welche $^3/_4$—4 Jahre in Thermostaten zugebracht hatten, erhielt Kresling in unserem Laboratorium auf Kartoffeln trockene, glanzlose, gefältelte Kulturen von strohgelbem oder orangefarbenem Aussehen, die den gewöhnlichen Kartoffelkulturen von Rotz in nichts glichen, vielmehr lebhaft an Tuberkelbacillenkulturen erinnerten. Dieselben begannen erst nach 8—10 Tagen, im Zimmer langsamer als im Brutschrank, am Rande und zwischen den Fältchen feuchtglänzend zu werden, bis nach einiger Zeit das typische Bild der Rotzkulturen entstand. Zugleich änderte sich die Konsistenz und ging aus der borkig trockenen in die bekannte zähschleimige über. Seitdem gelang es, dieses Phänomen an vielen Stämmen von Rotzbacillen zu reproduzieren, jedoch, wie ich mich überzeugt habe, erst dann, wenn in den alten, zur Aussaat verwendeten Bouillonkulturen fast nur noch die oben erwähnten geschrumpften Protoplasmakörnchen vorhanden waren. Offenbar sind die unmittelbar aus ihnen hervorgehenden Bakterien so weit in ihren vitalen Eigenschaften geschwächt, daß sie u. a. noch nicht die schleimige Zwischenmasse zu bilden vermögen.

Die typischen Kartoffelkulturen bedecken bei reichlicher Aussaat die ganze ihnen zur Verfügung stehende Oberfläche in gleichmäßiger, ziemlich dicker Schicht; bei spärlicher Aussaat, besonders direkt aus dem Tierorganismus, bilden sie prominente Kolonien mit etwas abgeflachten, aber ziemlich scharf begrenzten Rändern.

Bei der Bereitung der Kartoffelnährböden sind gewisse Vorsichtsmaßregeln zu befolgen, damit die Rotzbacillen schnell und üppig auf ihnen gedeihen können. Vor allem ist der Säuregrad nicht irrelevant; er wirkt hemmend auf den Wuchs der Kulturen, sobald er eine gewisse Grenze überschreitet. Als Optimum in dieser Beziehung stellte Kresling[236] diejenige Reaktion fest, bei welcher die Azidität der Kartoffelscheibe (von 1—$1^1/_4$ cm Dicke) etwa 0,1—0,3 ccm einer $^1/_{10}$-Normalnatronlauge entspricht. Da die Kartoffeln im allgemeinen aber zu sauer sind, so empfiehlt er, die gut ausgewaschenen Scheiben vor dem Sterilisieren auf eine Stunde in 0,5—0,7-proz. Lösung von doppelkohlensaurem Natron zu legen. Gefrorene oder ausgekeimte Kartoffeln dürfen für diesen Zweck überhaupt nicht verwendet werden, weil sie Zucker enthalten, aus welchem die Rotzbacillen zu viel Säure bilden. Kresling hat auch Zusätze von Pepton, phosphorsaurem Natron und Glyzerin versucht, und gefunden, daß sie das Wachstum der Rotzbacillen auf den Kartoffeln in der

Tat begünstigen, jedoch nur bei geeigneter Reaktion. Statt der Scheiben kann selbstverständlich mit dem gleichen Erfolge auch der übliche Kartoffelbrei verwendet werden, mit dessen Hilfe man größere Flächen für Massenkulturen herstellt. Für die Bereitung von Kartoffelplatten gibt Schröder folgende Vorschrift. Die geschälten und bis zum klaren Abfließen des Waschwassers gespülten Kartoffeln werden ca. $^3/_4$ Stunde auf offener Flamme gekocht, wobei der Schaum durch Ablöffeln entfernt wird. Sie sind gar, sobald eine Nadel frei in sie eindringt; zerfallene Exemplare sind unbrauchbar. Die Kartoffeln werden nun noch heiß in der Reibschale verrieben, und heiß in Doppelschalen in etwa $^3/_4$ Zoll hoher Schicht gleichmäßig ausgebreitet, darauf im Autoklaven sterilisiert und in ihm auch erkalten gelassen. Die Oberfläche der Platte muß hellgelb, matt, trocken und mehlig sein; Kleisterbildung ist durchaus zu vermeiden. Babes [19] empfiehlt als speziellen Nährboden für den Bac. mallei einen Kartoffelagar, welcher auf die Weise dargestellt wird, daß man rohen Kartoffelbrei 24 Stunden lang in Wasser oder Bouillon mazeriert und die Flüssigkeit unter Zusatz von 5 Proz. Glyzerin statt der gewöhnlichen Bouillon zur Agarbereitung verwendet. Auf diesem Substrat wächst der Rotzbacillus als umschriebene, hervorragende Kolonien, deren Peripherie transparent weißlich, deren Zentrum prominent, glänzend bräunlich erscheint, und das Wachstum soll hier oft reichlicher sein als auf der bloßen Kartoffel. Auch M. Nicolle [321], welcher das Zubereitungsverfahren nur insofern modifizierte, daß er das Fleisch und die Kartoffelstücke gesondert mazerieren ließ, die Flüssigkeiten zusammengoß und dann zu Glyzerin-Agar-Medium verarbeitete, rühmt die Schnelligkeit und Ueppigkeit des Rotzbacillenwuchses auf diesem Nährboden. Marx kultivierte den Rotz auf saurer Kartoffelgelatine, bereitet nach der Vorschrift von Levy & Wolf (geriebene Kartoffeln mit dem doppelten Gewichtsvolumen Wasser einige Stunden extrahiert, das Filtrat in üblicher Weise mit 10-proz. Gelatine verarbeitet und nur soweit neutralisiert, bis die ursprüngliche, schwach saure Reaktion des Kartoffelwassers erreicht ist). Offenbar bietet dieser Nährboden außer seiner Transparenz keine Vorzüge gegenüber der Kartoffel per se; es ist nur zu konstatieren, daß auf ihm die braune Farbe nach etwa der gleichen Zeit auftritt und in der gleichen Weise nachdunkelt, wie auf der Kartoffel.

Den Rotzkulturen ähnliches Wachstum auf der Kartoffel zeigen auch einige andere Bakterien, von denen wir nur die wichtigsten hervorheben wollen. In erster Linie ist der Bac. pyocyaneus zu nennen. Löffler sagt von ihm: „Eine gewisse Aehnlichkeit zeigt der Bacillus des blaugrünen Eiters. Der Ueberzug, welchen dieser Organismus auf der Kartoffel bildet, hat gleichfalls eine gelblich-bräunliche Farbe, doch fehlt ihm die schöne bernsteinartige Transparenz, auch zeigen die Kulturen, wenn sie einige Tage alt sind, einen deutlichen Perlmutterglanz. Streicht man eine geringe Menge der Kulturen auf Filtrierpapier und nähert man derselben Ammoniakdämpfe, so tritt sofort die charakteristische blaugrüne Farbe hervor, was bei dem gleichen Behandeln der Rotzbacillenkulturen nicht der Fall ist. Außerdem erscheinen bei mikroskopischer Untersuchung die Bacillen größer wie die Rotzbacillen und exquisit beweglich. Eine Verwechslung ist somit nicht möglich, ganz abgesehen von dem verschiedenen physiologischen Verhalten nach Impfung auf Meerschweinchen und Feldmäuse“. Trotzdem ist es geboten, gerade Anfänger auf die Aehnlichkeit dieser Kulturen ganz besonders aufmerksam zu machen und sie vor der vorschnellen Diagnose auf Grund von Kartoffelkulturen zu warnen, denn nach unseren Erfahrungen ist der Bac. pyocyaneus ein sehr häufiger Gast auf der Nasenschleimhaut sowohl gesunder als auch rotzkranker Pferde. — Ferner kommt der Pseudorotzbacillus von Babes [19] in Betracht, welchen genannter Forscher in 2 Fällen von rotzähnlicher Erkrankung bei Pferden isoliert und nachdem noch 3mal im Nasenschleim von Pferden mit chronischem Rotz wiedergefunden hat. Es handelt sich nach seiner Beschreibung um rotzähnliche Stäbchen, welche auf Kartoffeln ausgebreitete, gelbliche, braune, glänzende, durchscheinende Kolonien oder flache begrenzte Kolonien, wie Honigtropfen, geben. Sie unterscheiden sich von den echten Rotzbacillen nur durch die etwas gelbere Farbe der Kulturen und durch abweichende Pathogenität, indem sie auf Meerschweinchen, Feldmaus und Katze verimpft nur lokale Prozesse, bei Kaninchen aber tödliche Infektion hervorrufen. — Eine andere von Babes [97] in der Luft und im Wasser gefundene Mikrobenart, das Ascobacterium luteum, ist in Macés Laboratorium von Thiry neben Bac. mallei im Nasenausfluß eines rotzkranken Pferdes angetroffen worden. Dieses Bakterium wächst, sich schnell ausbreitend, auf der Kartoffel, wobei es einen anfangs transparenten, viskösen, späterhin undurchsichtigen bernsteingelben Belag von

Honigkonsistenz liefert. Seine Farbe geht aber niemals ins Braune über. Außerdem ist das Ascobacterium leicht sowohl unter dem Mikroskope zu unterscheiden, wo man die kurzen, zu Massen in einer Kapsel eingeschlossenen Stäbchen erkennt, als auch durch sein abweichendes Verhalten auf anderen Nährmedien. — Endlich sei noch der Cholerabacillus erwähnt, obwohl derselbe bei der Rotzdiagnose wohl kaum jemals in Betracht kommt. Die Aehnlichkeit seiner Kartoffelkulturen mit denen des Bac. mallei wird häufig hervorgehoben; jedoch haben die Cholerakartoffelkulturen, wie BAUMGARTEN[31] präzisiert, „von vornherein ein bräunliches Aussehen und werden später niemals so dunkelbraun, sondern bewahren dauernd die anfängliche hellgrau-bräunliche Färbung und zerfließen schließlch zu einem dünnen Brei, während die Rotzbacillenrasen bis zuletzt eine zähschleimige Konsistenz darbieten".

Moorrübe. Die gewöhnliche, saure, gelbe Moorrübe gibt nach MARX einen verhältnismäßig guten Nährboden ab. Der Rotz produziert auf ihr nach etwa 2—3 Tagen einen weißen Farbstoff, der durch das weitere Wachstum nicht verändert wird. GALLI-VALERIO[149] gibt an, daß auf der gekochten Moorrübe zwar keine sichtbare Kultur stattfindet, daß man aber beim Schaben mit der Platinnadel eine zarte, weißliche Lage von Bacillen abheben kann.

Schwarzwurz (Scorzonera). Auf der mit Glyzerin befeuchteten Schwarzwurz gedeiht der Rotzbacillus sehr üppig. Die Kultur ist gelblichgrau, saftig und bedeckt die ganze ihr gebotene Fläche in einigen Tagen (MACÉ).

Milch wird, wie GORINI festgestellt hat, von den Rotzbacillen bei 37° in 10—12 Tagen zur Gerinnung gebracht, und zwar mit neutraler Reaktion und ohne weitere Pepton- oder Labbildung. Bei Züchtung des Bac. mallei auf PETRUSCHKYS Lackmusmolke (durch Säure vom Kasein befreite, darauf neutralisierte Milch mit Lackmuszusatz), erweist sich derselbe als zu den Säurebildnern gehörig.

Auf den aus der Milch bereiteten, festen, durchsichtigen Nährböden von M. RASKINA wachsen die Rotzbacillen angeblich in sehr charakteristischer Weise. Die genannte Forscherin stellte durch ein ziemlich kompliziertes Verfahren drei Sorten von Nährsubstraten her, in denen an Stelle der üblichen Bouillon die in verschiedener Art vorbehandelte Milch zur Verwendung kam: 1. das Kaseïn wurde beibehalten, aber in eine klar lösliche Form übergeführt; 2. das Kaseïn wurde durch Pepton ersetzt; 3. die Substitution des Kaseïns geschah durch Natronalbuminat aus Hühnereiern. Die Rotzbacillen wachsen auf dem Milch-Pepton-Agar und dem Milch-Kaseïn-Agar am besten bei 37—38° C und bilden schon am Tage nach der Aussaat eine weißliche, feuchte Auflagerung, welche die ganze freie Fläche des Agars bis an die Ränder einnimmt. In den nächsten Tagen verdickt sich die Auflagerung, indem sie in den Agar eindringt, und nimmt eine orange-bernsteinfarbene Schattierung an, welche allmählich dunkler wird und am Ende der zweiten Woche in Braunrot übergeht. Auf den Milchsubstraten mit 3 Proz. Natronalbuminatgehalt wachsen die Rotzbacillen schon bei Zimmertemperatur, auch unter 20° C. Deshalb konnte sie RASKINA auf Milch-Natronalbuminat-Gelatine züchten. Hier gaben sie am Tage nach der Aussaat ein kleines, rundes, auf der Oberfläche der leicht verflüssigten Gelatine schwimmendes Häutchen. In den nächsten Tagen nahm das Häutchen allmählich an Dicke und Umfang zu und bekam ein gleichsam gefälteltes Aussehen; die Gelatine fuhr fort, sich zu verflüssigen, wobei die Bakterien im Anfang nicht zu Boden sanken, sondern sich an der Oberfläche erhielten.

Jakowski hat bei Züchtung von Rotzbacillen auf Milch-Pepton-Agar weder ein Dunklerwerden der Kolonien noch auch ein rascheres Wachstum bemerken können.

Hühnereier. Von den Eiernährböden erwies sich nach Marx „als der beste das Eiergelb. Hier fand sich schon nach 24 Stunden auf der Strichplatte eine ziemlich ergiebige Entwickelung in der Gestalt von knopfförmigen Kolonien längs des Impfstriches; das Wachstum erinnerte in seinem Bilde sehr an das von Staphylokokken auf der Serumtraubenzuckerplatte. Auf Eiereiweiß war die Entwickelung äußerst schwach."

Aus verschiedenen tierischen Organen dargestellte Substrate. Henssen bereitete einen kalt extrahierten Auszug der Nieren von Carnivoren, Herbivoren und Omnivoren, der durch Filtration sterilisiert und mit $2^1/_2$ Proz. Agar versetzt wurde. Die Rotzbacillen zeigten auf diesem Medium einige Verzögerung im Wachstum. Auf gekochtem Kälber- und Schweine-Nierenextrakt wuchsen sie recht gut. — Mayer[299] erprobte einen Nährboden, den er auf die Weise gewann, daß er Speicheldrüsen vom Schweine zerkleinerte, 24 Stunden in der Kälte mit dem gleichen Gewichtsvolumen Wasser extrahierte, auspreßte und im strömenden Dampf sterilisierte. Er benutzte ihn sowohl als Flüssigkeit, als auch mit Zusatz von $1^1/_2$ Proz. Agar und fand, daß die Rotzbacillen auf ihm üppiger gedeihen, als auf Fleischwasser resp. Fleischwasseragar. — Bonome & Vivaldi[49] berichten, daß auf Thymusextrakt, rein oder mit $^1/_3$ Wasser verdünnt, keine Entwickelung der Rotzbacillen stattfindet. Das Impfmaterial bleibt am Boden liegen; dabei verändern sich die Bacillen kaum weder morphologisch noch tinktoriell, und, nach 4—5 Tagen auf die üblichen Nährmedien übertragen, wachsen sie wieder in normaler Weise.

Pflanzen-Infuse hat Löffler zur Züchtung von Rotzbacillen zu verwenden gesucht. „Die diesbezüglichen Versuche ergaben jedoch sämtlich ein negatives Resultat. Weder in Heu-, Stroh- und Pferdemistdekokten, gleichviel, ob dieselben neutralisiert waren oder nicht, noch in kalt bereiteten, mit Ammoniak neutralisierten Aufgüssen von Heu, Stroh, Hafer und Weizen zeigte sich im Brütapparat eine Entwickelung." Auch Pflaumeninfus erwies sich als für diese Zwecke ungeeignet.

Kokosmilch, von Sternberg als Bakteriennährboden vorgeschlagen, wird von Daválos für Rotzkulturen empfohlen. Bei 30° findet rasches Wachstum statt, wobei die Flüssigkeit sich milchig trübt. Nach 4—5 Tagen bildet sich ein Häutchen, welches beim Schütteln zu Boden sinkt und einen weißlichen Niederschlag bildet; später wird die Flüssigkeit klar. Die Kokosmilch soll für die Kultivierung von Rotzbacillen viel geeigneter sein als die Fleischbrühe.

Die chemischen Leistungen des Rotzbacillus auf künstlichen Substraten bieten wenig Bemerkenswertes. In erster Linie wäre die Produktion eines gelben, braunen oder rötlichen Farbstoffes zu nennen; aber auch diese findet nur auf gewissen Nährböden (Kartoffel resp. kartoffelhaltige Substrate, Serum, Milchagar) statt. Der Umstand, daß der Rotzbacillus auf Moorüben als weißer Belag wächst, dürfte wohl kaum, wie Marx annimmt, als Ausdruck der Produktion eines weißen Pigmentes gedeutet werden. — Ferner ist der Rotzbacillus befähigt zur Säurebildung aus Kohle-

hydraten, und zwar ohne Gasentwickelung. — Aus Eiweiß bildet er von aromatischen Körpern Indol (Levandovsky, Lehmann & Neumann) und Phenol (Levandovsky). — Schwefelwasserstoff wird nicht entwickelt. — Was die Bildung eines spezifischen Toxines anbetrifft, so soll dieselbe weiter unten eine eingehende Besprechung erfahren.

Die Lebensdauer*) des Rotzbacillus auf künstlichen Substraten wird von den einzelnen Beobachtern sehr verschieden angegeben, was dadurch zu erklären ist, daß dieselbe nicht nur von den biologischen Eigenschaften des Bacillus, sondern auch von den angewandten Züchtungs- und Konservierungsmethoden abhängt. Wie die meisten Bakterien erhält auch der Bac. mallei, wenn er als gut entwickelte Kultur in Glasröhren eingeschmolzen, am kühlen Ort und vor Licht geschützt aufbewahrt wird, jahrelang seine Lebensfähigkeit. Daß hierbei die Sauerstoffbeschränkung von Bedeutung ist, geht u. a. aus den direkten Versuchen von Sanarelli hervor, welcher fand, daß der Rotzbacillus auf demselben Nährboden in aërober Kultur schneller zugrunde geht, als unter anaëroben Bedingungen. Immerhin spielt die Beschaffenheit des Substrates bei der Frage nach der Dauer der Lebensfähigkeit des Rotzbacillus die Hauptrolle. Wie weiter oben bereits angedeutet, haben wir ihn in gewöhnlichen nur mit Wattestopfen verschlossenen Glyzerin-Bouillon-Kulturen noch nach 4 Jahren entwickelungsfähig gefunden, während er in Wasser, nach den Versuchen von Finger, zwischen 79 und 96 Tagen abstirbt. Von den festen Medien sind die mit Gelatine bereiteten (wie auch Migula angibt) für die Lebensdauer des Rotzbacillus günstiger als die Agarböden. So konstatierte Schantyr[438] in unserem Laboratorium, daß der Bac. mallei auf glyzerinhaltiger Gelatine selbst nach $8^1/_2$ Monaten seine vitalen Eigenschaften noch nicht einbüßt, während Glyzerin-Agar-Kulturen bekanntlich schon nach 3—4 Monaten (Löffler, Straus[493] u. a.) zugrunde gehen. Ebenso kurz ist auch die Lebensdauer auf dem Elitenährboden für Rotz, auf der Kartoffel, selbst wenn man die Vorsichtsmaßregel anwendet, die Kultur nach 3—4-tägiger Entwickelung aus dem Thermostaten in den Dunkelschrank (Zimmertemperatur) überzuführen.

VI. Verhalten der Rotzbacillen zu physikalischen und chemischen Agentien.

In diesem Abschnitt soll es unsere Aufgabe sein, die praktisch wichtige Frage von den Absterbebedingungen der Rotzbacillen unter dem Einfluß gewisser physikalischer Faktoren und chemischer Substanzen zu erörtern. Da jedoch in der vorbakteriologischen Zeit, welche besonders reich an Beobachtungen und Versuchen auf diesem Gebiete gewesen ist, eine Unterscheidung zwischen Vitalität und Virulenz noch nicht möglich war, so müssen wir uns nicht selten auf Arbeiten berufen, in denen der Effekt dieses oder jenes Mittels nur nach dem Infektionserfolge bemessen wurde. Zugleich ist bei der Beurteilung der älteren Literaturangaben auch dem Umstande Rechnung zu tragen, daß an Stelle von Reinkulturen Eiter oder Organ-

*) Es soll hier nur von der Lebensdauer, nicht von der Virulenzdauer gehandelt werden.

teile rotzkranker Tiere Verwendung fanden, mithin ein Material, das auch bei der umsichtigsten Versuchsanordnung jener Zeit schon in sich selbst die Quelle von Fehlern barg.

A. Physikalische Faktoren.

Licht. Spezielle Versuche über den Einfluß des Sonnenlichtes auf den Rotzbacillus liegen aus Rußland und aus Italien vor. Altuchoff[6] studierte in Dorpat die Absterbebedingungen dieses Mikroben bei Eintrocknung und Inanition, wobei er die Versuche gleichzeitig mit Ausschluß des Lichtes und unter Zulassung der direkten Sonnenstrahlen ausführte. In letzterem Falle gingen die Bacillen durchschnittlich 2—3 Tage früher zugrunde als im Dunkeln. Analoge Experimente führte Nowikoff in Charkow aus, indem er Bouillonkulturen und Nasenschleim eines rotzigen Pferdes auf Papierstreifen und Seidenfäden im Zimmer, teils im Dunkeln, teils im Hellen trocknen ließ; hierbei erwies es sich, daß das Absterben der Rotzbacillen im Hellen 4—14 Tage schneller erfolgte. Sirena & Alessi setzten in Palermo mit Bouillonkultur getränkte Seidenfäden der Wirkung des direkten Sonnenlichtes aus und sahen hierbei die Rotzbacillen in 24 Stunden abgetötet.

Hohe Temperaturen. Da der Rotzbacillus keine Sporen bildet, so muß er bei einer Temperatur zugrunde gehen, bei welcher das Eiweiß zur Gerinnung gebracht wird. Wenn Saunier schon 1734 die Desinfektion rotzinfizierter Stallungen durch kochendes Wasser vorschrieb, so war er gewiß auf dem richtigen Wege. Freilich ist es nicht gleichgültig, in welchem Milieu sich die zu vernichtenden Rotzpilze befinden. Sind sie in Organteilen oder in großen Flüssigkeitsmengen eingeschlossen, so müssen eben höhere Wärmegrade resp. längere Einwirkung der Hitze zur Anwendung kommen, um den gleichen Effekt zu erzielen, wie bei Objekten, die das Virus leicht zugänglich oder in dünner Schicht tragen. Hierin liegt auch der Hauptgrund für den scheinbaren Widerspruch, welcher zwischen den Versuchsergebnissen der einzelnen Forscher besteht.

Daß das einfache Begießen mit siedendem Wasser, wie es nach Saunier auch Viborg (1797) empfiehlt, zur Rotzdesinfektion nicht genügt, wiesen Cadéac & Malet experimentell nach; dagegen fanden sie, daß der Zweck durch Kochen des Contagiums erreicht wird, womit sie die älteren Angaben von Renault und von Krajewsky[230] bestätigten. Wie lange der Prozeß des Kochens fortzusetzen ist, hängt selbstverständlich von der Beschaffenheit des zu bearbeitenden Materials ab, und die von Cadéac & Malet[73] angegebene Dauer von 2 Minuten (nach Nowikoff 5 Minuten) ist nicht für alle Fälle stichhaltig.

Die absolut niedrigste Temperatur, bei der die Rotzbacillen noch durch Hitzewirkung abgetötet werden können, ist schon am Ende des 18. Jahrhunderts von Abildgaard richtig auf 45° R (55,25° C) bestimmt worden, denn die exakten Erhebungen von Löffler haben ergeben, daß in Reinkulturen die Rotzbacillen bei 55° C binnen 10 Minuten vernichtet werden, jedoch noch nicht bei 52° C in derselben Zeit. Viborg zog es schon vor, die Abtötung des Rotzcontagiums durch Erwärmung auf 145—150° F (80,5—83,3° C) zu bewerkstelligen.

In folgendem geben wir die Resultate einiger anderer Forscher auf diesem Gebiet: Nach Galtier[153] werden die Rotzbacillen abgetötet bei 56° in 10 Min., bei 61° in 5 Min., nach Archaroff bei 55—60° in 1—1½ Std., bei 75° in 1½ Std. Bromberg sah bei 60—62° noch nach ½ Std., bei 60° auch nach 1 Std. keinen Erfolg; erst bei 80° trat nach ½ Std. Abtötung ein. Finger erzielte selbst nach 15 Minuten bei 70—80° ein negatives Resultat und Bonome[46] sogar nach 6 Stunden bei 70°; dagegen fand letzterer, daß die Rotzbacillen bei 75—78° in 5—6 Minuten, bei 90—100° in 3 Minuten zugrunde gehen. Nach Cadéac & Malet[73] ist in 5 Minuten bei 70—73° kein sicherer Erfolg zu erwarten, sondern erst bei 80°. Redard[402] endlich hält selbst den strömenden Dampf von weniger als 100° für unzureichend und verläßt sich nur auf den Autoklaven. Die Ursache dieser Widersprüche ist aus dem Obengesagten ersichtlich.

Das Flambieren, welches jetzt wohl nur noch bei der Bearbeitung von Ausstrichpräparaten in Anwendung kommt, ist kein sicheres Mittel zur Abtötung der Rotzbacillen. Wie Schröder gezeigt hat, können dieselben noch am Leben bleiben, wenn die Deckgläschen mit der Geschwindigkeit von 1½ Sekunden pro Fuß durch die Flamme geführt werden.

Niedrige Temperaturen. Eine Abtötung der Bakterien durch Gefrierenlassen ist bekanntlich nicht mit Sicherheit zu erzielen. Für die Rotzbacillen im speziellen ist diese Tatsache durch folgende Versuche bestätigt. Krajewsky[230] fand das Contagium nach Einwirkung einer Temperatur von —12° R (—15° C) unverändert. Altuchoff[6] setzte Rotzbacillen, die entweder in Reinkultur auf feste Gegenstände aufgetragen oder in Wasser suspendiert waren, 6—12 Tage lang dem Einfluß der natürlichen Winterkälte mit ihren Schwankungen bis —17,1 und —19,2° C aus, ohne einen merklichen Effekt konstatieren zu können. Wir selbst haben Emulsionen von Rotzkulturen 5 bis 80 Minuten in flüssiger Luft (—185 bis —190° C) gefrieren lassen und nach dem Auftauen ihre vitalen Eigenschaften intakt gefunden.

Austrocknung. Es ist a priori einleuchtend, daß die Rotzbacillen, da sie keine Sporen bilden, durch Eintrocknung ihre Lebensfähigkeit einbüßen müssen. In praktischer Beziehung war es von Bedeutung, festzustellen, mit welcher Geschwindigkeit dieser Vorgang sich abspielt, und zwar je nach dem Material, das der Trocknung unterworfen wird, und nach den äußeren Umständen, unter denen dieses geschieht.

Mit Reinkulturen und unter Beobachtung der erforderlichen bakteriologischen Kautelen angestellte Versuche liegen nur in geringer Zahl vor. Löffler imprägnierte Seidenfädchen mit Rotzbacillenemulsion, trocknete sie schnell auf einer Glasunterlage und bewahrte sie in sterilisierten, mit einem Wattepfropfen versehenen Reagenzgläschen bis zur Prüfung auf. „Nach 4 Tagen war die Entwickelung stets eine sehr kräftige; nach 8 Tagen war das Wachstum schon lückenhaft, nach 14 Tagen sehr unsicher; nach 3 Wochen wuchs gewöhnlich nichts mehr.“ Jedoch überzeugte er sich selbst aus einem seiner Versuche, daß die eingetrockneten Rotzbacillen sogar 3 Monate lang entwickelungsfähig bleiben können. Bonome[46] ging in der Weise vor, daß er die Kulturflüssigkeit mit sterilem Sande mischte oder

auf Uhrschälchen ausbreitete, sie 2—4 Tage bei 35° C trocknete und darauf bei 20° C hielt. Unter solchen Umständen bewahrten die Rotzbacillen nur 10—15 Tage lang ihre Lebensfähigkeit. Nowikoff konservierte Papierstreifen und Seidenfäden, welche mit jungen Bouillonkulturen imbibiert waren, bei 16—17° C in geschlossenen Petrischälchen. Hier ging die Austrocknung natürlich verhältnismäßig langsam vor sich, und die Rotzbacillen starben erst in 14—36 Tagen ab. Altuchoff[6] setzte die Rotzbacillen, als Reinkultur auf die Oberfläche verschiedener, zum Teil aber nicht steriler Objekte aufgetragen, unter verschiedenen Temperatur-, Feuchtigkeits- und Beleuchtungsverhältnissen der Trocknung aus. Nach 5—18 Tagen erwiesen sie sich immer als zugrunde gegangen. Die energischsten Trocknungsmittel haben Sirena & Alessi angewandt und trotzdem eine relativ lange Lebensdauer der Rotzbacillen beobachtet. Die mit Bouillonkultur getränkten Seidenfäden wurden von ihnen bei Trocknung im Thermostaten (37° C) erst nach 31 Tagen steril gefunden, bei Trocknung über Schwefelsäure nach 35, über Calciumchlorid nach 44 Tagen.

Wenn schon die Experimente mit Reinkulturen keine einheitlichen Resultate ergeben haben, so ist es nicht zu verwundern, daß die älteren Untersuchungen, bei denen Organteile, Eiter u. dergl. von rotzkranken Tieren als Versuchsmaterial diente, und der erzielte Effekt durch Tierimpfung kontrolliert werden mußte, die widersprechendsten Ergebnise zutage gefördert haben. Hier gesellte sich naturgemäß zu den übrigen Fehlerquellen noch diejenige, daß Fäulnisprozesse neben dem Trocknungsvorgang einherliefen.

In gedrängter Uebersicht lassen sich die entsprechenden Literaturangaben folgendermaßen zusammenfassen. Nur Gohier[163] und Renault[404] ist es gelungen durch völlig getrocknetes Material Rotz zu erzeugen. Ersterer übertrug die Krankheit auf einen Maulesel, indem er ihn in einem Geschirr arbeiten ließ, welches einen Monat vorher einem rotzigen Pferde gedient hatte. Letzterer rief akuten Wurm hervor durch Verimpfung von in Wasser aufgelösten Krusten, welche er aus dem Nasenausfluß vom Pferde durch 6 Wochen langes Trocknen an freier Luft gewonnen hatte. Alle übrigen Forscher sahen das Rotzvirus bei der Eintrocknung früher oder später unwirksam werden. Den kürzesten Termin, 48 Stunden, gibt Vallin an, dessen Versuch darin bestand, daß er Papierstücke mit Rotzeiter imprägnierte und an freier Luft trocknete. Cadéac & Malet[67] fanden rotzigen Nasenschleim und Eiter, bei Zimmertemperatur getrocknet, nach 3 Tagen inaktiv; im Freien war das Resultat von der Witterung abhängig; die Virulenz schwand nach 3—9 Tagen, und zwar bei warmem, trockenem Wetter schneller als bei kaltem, feuchtem. Außerdem beobachteten sie, daß ein hastiges Trocknen im Thermostaten die Vernichtung des Contagiums nicht beschleunigt, im Gegenteil: Nasenschleim, den sie 2 Stunden lang bei 31° C gehalten hatten, erwies sich noch nach 6 Tagen virulent, während derselbe Schleim im Freien schon nach 3 Tagen wirkungslos geworden war. Im Inneren von größeren Lungenstücken blieb die Virulenz bis zu 26 Tagen erhalten, nachdem die äußeren trockenen Partien bereits die Ansteckungsfähigkeit verloren hatten. In Uebereinstimmung mit diesen Autoren konstatierte Izkowitsch, daß dünn ausgebreiteter Nasenschleim im Zimmer nach 3 Tagen, im feuchten Stalle nach 6—11 Tagen seine Infektiosität einbüßte. Viborg hat über hundertmal die Erfahrung gemacht, daß durch die 8—9—14 Tage lang „getrocknete Rotzmaterie“ in Pulverform Pferde nicht mehr angesteckt werden können. Nach Galtier[151, 153] schwindet durch 8—15-tägige Austrocknung bei 10—15° das Rotzgift gänzlich aus allen organischen Stoffen, welche es enthalten, sogar aus zerdrückten Lungenknötchen. Renault[407] gelang es in 8 späteren Versuchen nicht mehr, die Krankheit auf Pferde zu übertragen, wenn die Austrocknung der dazu benutzten, mit Rotz- oder Wurmeiter besudelten Decken und Halfter auf 20 Tage ausgedehnt worden war. Renault & Bouley[410a] „impften mit dem Nasenschleim eines an akutem Rotz leidenden

Pferdes, nachdem sie denselben eingetrocknet und 6 Wochen aufbewahrt hatten, vergebens". PEUCH[363] trocknete den Nasenausfluß bei chronischem Rotz und verimpfte ihn in einem Falle nach 76 Tagen, in einem andern nach 50 Tagen ohne Erfolg auf einen Esel.

Von Interesse ist die Beobachtung von LÖFFLER, daß das aus den inneren Organen rotzkranker Tiere stammende Material stets schon nach wenigen Tagen nicht mehr entwickelungsfähig war, während emulgierte und an Seidenfäden angetrocknete Kulturen sich länger wirksam zeigten. Diese Tatsache wird auch von NOWIKOFF bestätigt. In seinen Parallelversuchen mit Kulturen und Nasenschleim gingen die Rotzbacillen bei der Trocknung, unter sonst gleichen Bedingungen, in dem Schleim um 6—12 Tage früher zugrunde.

B. Chemische Agentien.

Ueber die Wirkung der Chemikalien auf das Rotzvirus resp. auf Rotzkulturen liegt in der Literatur eine große Zahl von Beobachtungen vor, welche sich nur unvollkommen in systematischer Form darlegen lassen, wie es OTTOLENGHI für einen Teil derselben getan hat. Wir halten es daher für angezeigt, nach einer historischen Uebersicht dieser Frage, die vom Standpunkte der Desinfektion wichtigsten Ergebnisse zusammenzufassen.

RENAULT[408] (1858) erzielte mit trockenem und feuchtem Chlor, welches er 5 Minuten bis 16 Stunden auf den Nasenausfluß rotziger Pferde einwirken ließ, ebenso mit Chloralkalien keinen Erfolg: alle geimpften Pferde fielen an Rotz.

GERLACH[161] (1869) fand die Ansteckungsfähigkeit rotzigen Nasenschleims, wenn er ihn zu gleichen Teilen mit Chlorwasser mischte, nach 2 Stunden vernichtet, desgleichen im Gemisch mit dem doppelten Quantum Karbolsäure — nach $1/4$ Stunde, und im Kontakt mit einer Lösung von roher Karbolsäure (1:24 Wasser) — schon nach 1 Minute. Als er ferner in der letztgenannten Lösung Rotzgeschwüre und Knötchen von der Nasenschleimhaut eines Pferdes 30 Stunden lang liegen ließ, so waren auch diese nicht mehr infektiös.

Nach BAXTER (1877) gelingt es, die Virulenz flüssigen Rotzmateriales durch 0,4:100 schweflige Säure und 2:100 Karbolsäure aufzuheben; 0,5:100 Karbolsäure ist unwirksam.

PEUCH[363] (1879) suspendierte eine Porzellanschale mit virulentem Nasenschleim in einem Ballon, in welchem er darauf Chlor entwickelte durch leichtes Erwärmen einer Mischung von 30 g Mangansuperoxyd mit 130 g Salzsäure. Nach einer Viertelstunde war der Schleim in einen Brei verwandelt, mit dem sich keine Infektion mehr hervorrufen ließ. „In einem anderen Versuche mischte PEUCH[364] 5 ccm „jetage" mit 45 ccm Wasser und 5 g trockenem Chlorkalk (à 90° (chlorométrique) $1/2$ Stunde lang. Die Impfung mit dem Gemisch blieb erfolglos."

VALLIN (1882) berichtet, daß Rotzeiter in einer Atmosphäre von 14 Vol. schwefliger Säure auf 1000 Vol. Luft in 12 Stunden seine Ansteckungsfähigkeit für Meerschweinchen einbüßt.

PEUCH[365] (1882) erzielte mit schwefliger Säure ein Resultat, das dem eben angeführten gewissermaßen entspricht. Bei ihm ging ein Esel an akutem Rotz ein, nach Einimpfung von 1 g rotzigen Nasenschleimes, welcher sich 1 Stunde unter einer Literglocke befunden hatte, worin 2 g Schwefelblüte verbrannt wurden.

KRAJEWSKY[230] (1882) brachte die kurze Notiz, daß es ihm gelang, das Rotzkontagium durch $2^1/_2$-proz. Karbollösung vollkommen unschädlich zu machen.

CAPITAN & PAUL BERT (1883) „haben die entwickelungshemmende Wirkung verschiedener Metallsalze auf Rotzbacillen geprüft. Sie gaben ihrer Kulturflüssigkeit (welcher?) pro Liter einen Zusatz von 0,1 g folgender Salze: von Silbernitrat, Kupfersulfat, Eisensulfat, Zinksulfat, Kaliumpermanganat, Goldchlorit, Bleiacetat, Alaun, Kaliumchromat,

Sublimat und „eau oxygenée (au dixième)". In den mit Kupfersulfat, Goldchlorid, Sublimat und „eau oxygenée" beschickten Ballons trat keine Entwickelung ein, während in allen übrigen, besonders in den mit Kaliumpermanganat und Alaun versetzten Gefäßen die Bacillen sich üppig vermehrten.

Redard[401] (1885) studierte die Desinfektion der Viehwaggons. Hierbei infizierte er zunächst die Bretterspalten, indem er eine Flüssigkeit hineingoß, die er durch Schaben von Rotzdrüsen herstellte, und welche auch kleine Partikelchen der Drüsen und Knötchen enthielt. Darauf setzte er die Spalten für 8 Stunden unter eine Lösung von 2-proz. Zinkchlorid oder von 2-proz. Karbol. Im ersteren Falle fand er die Virulenz des Testmaterials zerstört, im zweiten Falle (Karbol) jedoch nicht.

Galtier[153] (1886) überzeugte sich, daß rotzbacillenhaltige tierische Produkte durch Schwefelsäure und arsenige Säure schon in Verdünnungen von 1:1500 unschädlich gemacht werden. Für die Praxis empfiehlt er eine siedende Verdünnung von Schwefelsäure 1:1000.

Löffler (1886) experimentierte in der Weise, daß er mit einer Suspension von Rotzbacillen imprägnierte Seidenfäden, nachdem sie getrocknet waren, in verschiedene desinfizierende Flüssigkeiten legte, nach gewissen Zeitintervallen abspülte und auf Kartoffeln aussäte. Karbolsäure erwies sich unter solchen Bedingungen in 2-proz. Lösung erst nach 10 Minuten, in 3-proz. Lösung schon nach 2 Minuten wirksam: „Eine 5 Minuten dauernde Einwirkung einer 3-proz. resp. 5-proz. Karbolsäurelösung genügt also, um Rotzbacillen in dünner Schicht zu zerstören. — Ein in gleicher Weise mit einer 1-proz. Kalihypermanganicum-Lösung angestellter Versuch ergab, daß nach 2 Minuten langer Einwirkung die Bacillen abgestorben waren. — Ein gleiches Resultat ergab ein Versuch mit Chlorwasser, dessen Chlorgehalt vor und nach dem Versuche titrimetrisch auf 0,23 resp. 0,16 festgestellt wurde." Bei den Versuchen mit Sublimat wurden die Seidenfäden vor der Aussaat zur Neutralisierung des korrosiven Giftes in Hammelblutserum abgespült. Auch in diesem Falle genügte der kurze Aufenthalt von 2 Minuten in sehr verdünnten Lösungen von 1:2000 und 1:5000, um die Bacillen zu vernichten.

Cadéac & Malet[73] (1887) prüften eine große Anzahl von Desinfizientien, wobei sie sich noch als Material rotzigen Nasenausflusses oder einer Emulsion von Rotzknötchen (filtriert durch Leinwand) bedienten. Zur Prüfung flüssiger oder gelöster Substanzen mischten sie sie mit dem Rotzmaterial im Verhältnis von 3:1. Bei den Gasen benutzten sie Uhrschälchen, auf denen 1 ccm Material in dünner Schicht ausgebreitet war, und placierten sie entweder in einen Stallraum (für SO_2) oder in geschlossene Gefäße, in welche das Gas ohne Ueberdruck einströmte. Die Einwirkungsdauer betrug meist 1 Stunde. Die Prüfung des Effektes geschah durch Einspritzung des Gemisches (!) zu 0,4 ccm an Meerschweinchen, Hunden und Katzen. Die Hauptergebnisse dieser Arbeit sind aus folgender Tabelle (S. 1097) zu ersehen.

Von den weiteren Ausführungen dieser Arbeit ist nur noch von Interesse, daß die Wirkung der 2-proz. Karbolsäurelösung durch den Zusatz von 3 Proz. Glyzerin paralysiert zu werden scheint; jedenfalls war das Virus selbst nach 48-stündigem Kontakt mit dieser Mischung unzerstört geblieben.

In einer späteren (1889) gemeinsam mit Meunier ausgeführten Arbeit prüfte Cadéac[76] nochmals einige der bereits früher von ihm untersuchten Substanzen, aber dieses Mal unter Benutzung von Reinkulturen. Es ergab sich, daß die Rotzbacillen getötet wurden: von Sublimat 1:1000 in 15 Minuten, von Karbolsäure 5:100 in 30 Stunden, 1:100 in 45 Stunden, von Jodoform in 3 Tagen, von Borsäure 4:100 in 4 Tagen, von Kupfersulfat 2:100 in 10 Tagen. Außerdem studierten sie die Wirkung von 78 ätherischen Oelen, von denen hier nur einige wenige genannt seien. Am energischsten wirkte Kanelöl (de Ceylan) und zwar in 15 Minuten, Origanumöl (dictame de Crète) in 80 Minuten, Santalöl und Zedernöl in 12 Stunden, Kümmelöl in 48 Stunden, Bergamottöl in $2^1/_2$ Tagen, Terpentin in 67 Stunden.

Jäger (1889) ging in der Weise vor, daß er Seidenfäden mit einem Gemisch von Blutserum und Rotzmaterial tränkte. Letzteres stammte aus Abszessen vom Septum narium eines Pferdes, aus Kaninchenhoden und der Milz einer Feldmaus. Die Fäden wurden auf Holzbrettchen gesteckt und mit dem Desinfiziens bepinselt (Kalkmilch) oder in die Lösungen für eine Minute eingetaucht und bis zum nächsten Tage aseptisch aufbewahrt. Die Prüfung geschah durch subkutane Verimpfung an Meerschweinchen oder Feldmäuse. Die Desinfektion wurde erreicht durch einmaliges Bestreichen mit Kalkmilch 1:20, durch Eintauchen in Kupfervitriol 1:3, Kali hypermanganicum

In einer Stunde wird die Virulenz vernichtet durch:	nicht vernichtet durch:
I.	I.
Karbolsäure 2 : 100.	Borsäure 3 : 100.
Schwefelsäure 2 : 100.	Schweflige Säure, wässerige Lösung, 1 l Gas auf 1/2 l Wasser.
Zinkchlorid 2 : 100.	Chloral 1 : 5.
Kalkwasser (gesättigte Lösung).	„Eau oxygenée (à 12 volumes)".
Jodwasser (gesättigte Lösung).	Jodwasser 1 : 10 000.
Terpentin 25 : 100.	Unterchlorigsaures Kali, 3 ccm = 0,01908 Chlor.
Unterchlorigsaures Calcium, 10 g auf 1 l Wasser.	Unterchlorigsaures Natron, 3 ccm = 0,01902 Chlor.
Silbernitrat 1 : 1000.	Unterschwefligsaures Natron, pur.
Hypermangansaures Kali 1 : 20.	Silbernitrat 1 : 10 000.
Kalilauge 1 : 5.	Zinksulfat 2 : 100.
Sublimat 1 : 1000 und 1 : 10 000.	Tannin 1 : 8.
Kupfersulfat 1 : 20.	
Eisensulfat 1 : 5.	
Schwefelkohlenstoff 1 : 10.	
II.	II.
Schweflige Säure: 1. 3 l Gas in einer Kiste von 191 l = ca. 16 Vol. SO_2 auf 1000 Vol. Luft (durch Verbrennen von 4 g Schwefelblüte). 2. 2029 l Gas in einem Stall von 38 cbm = 44 Vol. SO_2 auf 1000 Vol. Luft (durch Verbrennen von 2432 g Schwefelblüte).	Schweflige Säure. — 60 l Gas in einem Stall von 38 cbm = ca. 1 2/3 Vol. SO_2 auf 1000 Vol. Luft (durch Verbrennen von 80 g Schwefelblüte).
Chlor. — 1 l Gas auf 2 ccm Virus, untergebracht in 2 Gefäßen.	Jod. — 1 l Dämpfe auf 1 ccm Virus.
Brom. — 1 l Dämpfe auf 1 ccm Virus.	

5:100, Natronlauge 7,5:100, reinen Steinkohlenteer und Holzteer, in Chlorkalk 1:5 und 1:10. Chlorkalk 1:3 und Natrum bicarbon. 16:100 gaben unsichere Resultate.

Nach Kurloff & Wagner (1889) gehen die Rotzbacillen im menschlichen Magensaft mit einem Säuregehalt von 0,137—0,231 Proz. binnen 30 Minuten zugrunde.

Maximowitsch (1889) stellte fest, daß die Rotzbacillen in einer Bouillon, welche 0,1:1000 α-Naphthol oder 0,4:1000 β-Naphthol enthielt, nach 3—4 Tagen ihre Entwickelungsfähigkeit verloren.

Boer (1890) macht über die Leistungfähigkeit mehrerer chemischer Desinfektionsmittel unter anderen auch gegen Rotzbacillen Mitteilungen, welche sich am besten in Form nachstehender Tabelle (S. 1098) wiedergeben lassen.

Thoinot (1890) fand, daß Rotzbacillenkulturen durch schweflige Säure binnen 24 Stunden abgetötet werden, wenn die Desinfektion in gut geschlossener Kammer vorgenommen wird, und man 60, 50 oder sogar nur 40 g Schwefel pro Kubikmeter abbrennt.

Schröder (1895) arbeitete mit Reinkulturen von Rotz, welche er in Form von Suspensionen mit den zu prüfenden Desinfizientien vermengte und nach 1—60 Minuten durch Aussaat auf ihre Lebensfähigkeit untersuchte. Es erwies sich, daß die Rotzbacillen in 1 Minute abgetötet werden: durch Sublimat 1:20000, Chlorkalk 1:800, rohe Karbolsäure zu gleichen Teilen mit chemisch reiner Schwefelsäure 1:200, Kalilauge 1:200, Natronlauge 1:100, Lysol 1:100, Kreolin (Pearson) und Karbolsäure 3:100, Kalkmilch 4:100, Methylenblau, Gentianaviolett, Malachitgrün, Fuchsin (konzentr. alkoh. Lösung) 50:100. In 3 Minuten wird die Bakteriensuspension sterilisiert, wenn ihr die gleiche Menge von Kalkwasser (0,135 Proz. CaO) zugesetzt wird. Grüne Seife 10:100 desinfiziert in 5 Minuten, während Natronseife in derselben Konzentration selbst nach 1 Stunde wirkungslos bleibt. Ebenso erhalten die Rotzbacillen in Eisensulfat 15:100 und Borsäure 5:100 ihre Lebensfähigkeit wenigstens 1 Stunde lang.

Desinficiens	Entwickelungshemmung tritt ein in Lösungen	Abtötung tritt ein in frischen Kulturen in 2 Std.	in frischen Kulturen in 24 Std.	in 24-stündigen Kulturen in 2 Std.	in 24-stündigen Kulturen in 24 Std.
Salzsäure	1:700	1:300	1:300	1:200	1:200
Schwefelsäure	1:750	1:250	1:300	1:200	1:250
Natronlauge	1:350	1:250	1:250	1:150	1:150
Ammoniak	1:850	1:350	1:450	1:250	1:350
Quecksilberoxycyanid	1:60000	1:50000	1:50000	1:30000	1:40000
Auronatriumchlorid	1:15000	1:1000	1:1000	1:400	1:500
Silbernitrat	1:75000	1:15000	1:15000	1:4000	1:10000
Arsenigsaures Natron	1:6000	1:300	1:500	1:250	1:250
Malachitgrün	1:5000	1:300	1:300	1:300	1:300
Methylviolett	1:2500	1:200	1:200	1:150	1:200
Karbolsäure	1:500	1:400	1:400	1:300	1:300
Kreolin				1:300	1:500
Lysol				1:800	1:2000

Nowikoff (1895) suchte festzustellen, wie sich die Rotzbacillen gegenüber den zur Cholerazeit (1892—93) vorgeschlagenen aus Holzteer darzustellenden Desinfektionsflüssigkeiten verhalten. Die Nenckische Flüssigkeit (100 Teile Wasser, 10 Teile Fichtenteer, 2 Teile Aetzkali) und das Danilewskische Phenolkalkwasser (gewonnen durch Bearbeitung des Teers mit Kalk im Moment des Gelöschtwerdens, wobei 1 Teil Teer auf 10 Teile Wasser genommen wurde) töteten, in 10-proz. Lösung zum gleichen Quantum einer Bouillonkultur zugesetzt, die Rotzbacillen in 4 Minuten. Das Raptschewskische „Pixol“ (3 Teile Teer, 1 Teil Sapo viridis und $^3/_4$—$^4/_5$ Vol. einer 10-proz. Aetzkalilösung) brauchte unter den gleichen Bedingungen über 5 Minuten, um dasselbe Resultat zu ergeben. Alle drei Flüssigkeiten vernichten in noch kürzerer Zeit die Rotzbacillen in an Seidenfäden angetrocknetem Nasenschleim. Ferner erwies sich eine Bouillonkultur, zur Hälfte mit einer 10-proz. Lösung von Acid. pyrolignos. crud. versetzt, nach 12 Minuten abgetötet, desgleichen mit einer 5-proz. Lösung von Acid. carbol. crud. nach 5 Minuten, und falls zur letzteren Lösung die Karbolsäure mit Schwefelsäure āā verwendet wurde, nach $^1/_2$ Minute.

Bosc (1896) infizierte Stoffproben mit jungen virulenten Rotzkulturen und setzte sie der Wirkung von Formaldehyddämpfen nach dem Trillatschen Verfahren aus. Die Abtötung war nach 5 Stunden vollendet.

Bronstein (1896) fand, daß das Trikresol (ein Gemisch von Ortho-, Meta- und Parakresol) die Rotzbacillen in Reinkulturen abtötet: als 1-prom. Lösung nach 2—3 Tagen, als 1-proz. Lösung nach 3 Minuten.

Plemper van Balen[373] (1897) teilt mit, daß der Rotzbacillus abstirbt nach einstündiger Einwirkung einer Sublimatlösung von 1:2000 oder einer wässerigen Terpentinlösung von 1:100.

Bonhoff (1897) stellte fest, daß im Diphtherieheilserum mit einem Gehalt von 0,5 Proz. Karbolsäure die Rotzbacillen nach 24-stündigem Aufenthalt ihre Infektionsfähigkeit für Meerschweinchen einbüßen.

Valagussa (1897) ließ Holzrauch auf an Seidenfäden angetrocknete Rotzkultur einwirken. Die Abtötung fand in 12 Stunden statt, indem auf einen Raum von 70 cbm der Rauch von 8 kg Holz kam, bei einer Temperatur von 12—15° und einem relativen Feuchtigkeitsgehalte von 98—100.

de Rechter (1898) legte ein an Rotz gefallenes Meerschweinchen auf 4 Tage in seinen besonders konstruierten Apparat für Formaldehyd-Desinfektion von Leichen. Die Milzknötchen erwiesen sich darnach als nicht virulent für ein anderes Meerschweinchen.

Galtier[157] (1901) kehrte in seinen Versuchen wieder zum Terpentin zurück. Virulentes Material aus den Hoden rotziger Meerschweinchen, $30^1/_2$ Stunden mit reinem Terpentin oder 50 Minuten mit Terpentin und Wasser (zu gleichen Teilen) behandelt, erwies sich als nicht mehr virulent für Meerschwein-

chen; desgleichen nach 49 Minuten Rotzbouillonkulturen, welche im Verhältnis von 3:1 mit Terpentin versetzt worden waren.

M. Nicolle[321] (1906) überzeugte sich, daß ein Gemisch von Alkohol abs. und Aether (zu gleichen Teilen) die Rotzbacillen „sehr schnell" abtötet. In einer weiteren Arbeit untersuchte er gemeinsam mit Frouin (1907) die auflösende Wirkung einiger Amin-Basen auf die Rotzbacillen. Die energischste Wirkung zeigte das Piperidin, darauf kamen in absteigender Reihenfolge Diäthylamin, Dimethylamin, Aethylamin, Methylamin, Trimethylamin und endlich mit mäßigem Auflösungsvermögen das Piperazin. Ammoniak und Pyridin erschienen ganz unwirksam. Endlich haben Nicolle & Adil-Bey (1907) konstatiert, daß die Rotzbacillen durch Galle gelöst werden, wenn auch in geringerem Grade als die Pneumokokken. Ein Zusatz von Magnesiumsulfat fördert die Auflösung.

Levy, Blumenthal & Marxer[265] (1906) brachten Abschwächung und Abtötung der Rotzbacillen durch an sich chemisch indifferente Körper wie Glyzerin und Harnstoff zustande, indem sie diese Körper in hohen Konzentrationen bei 37° im Schüttelapparat auf die Mikroorganismen einwirken ließen. Unter diesen Bedingungen tötete 80-proz. Glyzerin in 13 Stunden, 10-proz. Harnstoff in 17 Stunden die Rotzbacillen. Uebrigens hängt, wie die Verfasser weiter (1907) gezeigt haben, die zur Abtötung erforderliche Zeitdauer sowohl von der Dichtigkeit der Bacillenaufschwemmung, als auch von der Resistenz des gegebenen Stammes ab.

Die für die **Desinfektionsfrage** wichtigen Ergebnisse der vorstehend mitgeteilten Arbeiten lassen sich in folgender Weise zusammenfassen.

In allen Fällen, in denen die Verbrennung der infizierten Objekte nicht bewerkstelligt werden kann (was für Kadaver von Versuchstieren, Leichenteile, Dünger, Kehricht usw. immer vorzuziehen ist), und die Desinfektion in Dampfapparaten sich nicht anwenden läßt, hat man die Wahl unter einer großen Anzahl von chemischen Desinfektionsmitteln.

Für die Hospital- und die Laboratorium-Praxis bedarf es in bezug auf die Rotzdesinfektion keiner besonderen Hinweise. Da die Rotzbacillen sich nicht durch große Resistenz auszeichnen, wird man hier jederzeit mit den üblichen Mitteln zum Ziele kommen.

Meist handelt es sich aber um die Desinfektion von Stallräumen, sowie der daselbst vorhandenen Gebrauchsgegenstände und Abfälle. Hier ist von vornherein die ganze Gruppe des gasförmigen Desinfizientien als unzuverlässig zu verwerfen, das Formaldehyd nicht ausgenommen, weil es außer dem Mangel an Tiefenwirkung noch den Nachteil hat, daß es luftdichten Abschluß des Desinfektionsraumes verlangt, was in Stallungen erfahrungsgemäß fast nie zu erreichen ist. Was die desinfizierenden Flüssigkeiten betrifft, so ist man bei der Stalldesinfektion meist gezwungen, in der Wahl sich nicht nur von der größten Leistungsfähigkeit des Mittels, sondern zum Teil auch von seiner Billigkeit leiten zu lassen. Das, wie wir gesehen haben, im Laboratoriumsversuch am energischsten wirkende und zugleich billige Sublimat eignet sich jedoch wenig für diesen Zweck, weil es seine Wirkung nur an der Oberfläche massigerer organischer Abfälle (Schleimklumpen, mit Eiter oder Nasenausfluß infizierter Dünger u. dergl.) entfaltet und außerdem die Metallteile der Stalleinrichtung angreift. Aus letzterem Grunde scheut man auch meist die sonst sehr zweckmäßige Anwendung von Schwefelsäure in $^1/_2$—2-proz. Lösung. Kalkmilch- und Chlorkalklösungen sind gerade in diesem Falle als geeignete Mittel viel in Gebrauch; wie wir oben gesehen haben, töten sie die Rotzbacillen bereits in viel schwächeren als den üblichen Konzentrationen ab. Will man sauberere und schneller

wirkende Lösungen anwenden, so hat man die Wahl unter den aus Steinkohlenteer gewonnenen Präparaten. Von diesen hat die gereinigte Karbolsäure den einzigen Nachteil des hohen Preises. Gute rohe Karbolsäure mit Schwefelsäure präpariert steht als Desinficiens der reinen Karbolsäure nicht nach, wird aber als weniger sauber und stark übelriechend gemieden. Die übrigen Mittel dieser Gruppe, wie Kresol, Lysol, Kreolin (Solveol, Solutol usw.) sind in den entsprechenden Konzentrationen in gleicher Weise zur Stalldesinfektion geeignet, und die Wahl zwischen ihnen richtet sich im Grunde genommen nur nach ihrem Preise. Besondere Beachtung verdienen die zuerst von NENCKI empfohlenen, wie oben gezeigt, in verschiedener Weise darstellbaren Präparate aus Fichtenteer. Denselben kommt nicht nur die Bedeutung von Surrogaten in Ermangelung anderer Desinfizientien zu. Wenn sie aus gutem Material und mit Zusatz von Alkalien bereitet werden, besitzen sie außer einem genügenden Gehalt an bakterientötenden Stoffen (Guajacol, Phenolen, Kresolen usw.) noch den Vorzug der Tiefenwirkung. Zudem sind sie in vielen Gegenden die billigsten, und ihr Geruch wird von den meisten weniger unangenehm empfunden als der der aus Steinkohlenteer gewonnenen Präparate.

VII. Verhalten der Rotzbacillen zum tierischen Organismus.

Das Schicksal der in den tierischen Organismus eingedrungenen Rotzbacillen hängt in erster Linie von dem Empfänglichkeits- resp. Immunitätsgrade des befallenen Individuums ab. Entweder gehen sie gleich Saprophyten in kürzerer oder längerer Zeit zugrunde, ohne greifbare pathologische Erscheinungen verursacht zu haben, oder sie finden einen mehr oder weniger günstigen Boden, um ihre pathogenen Eigenschaften zu entfalten. Nur den letzteren Fall haben wir in diesem Abschnitt ins Auge zu fassen.

A. Infektionsmodus.

Unter natürlichen Verhältnissen ist eine Ansteckung durch die Haut, die freiliegenden Schleimhäute, die Lungen, den Verdauungstractus, den Genitalapparat und endlich auf intrauterinem Wege denkbar. Experimentell kann selbstredend noch eine Reihe anderer Eingangspforten für das Rotzvirus geschaffen werden: Blutbahn, Peritoneum, Gehirn, Augenkammer usw.

Die unverletzte Haut ist offenbar wenig zur Aufnahme des Infektionsstoffes geeignet. Die Versuche von BABES[17] und von CORNIL[96], welche darin bestanden, das eine rotzbacillenhaltige Salbe Meerschweinchen in die gesunde Haut eingerieben wurde, führten nur bei einem Teile der Tiere zu positivem Resultat, wobei die Haarfollikel als Atrium gedient hatten. NOCARD[327] wiederholte diese Experimente sowohl an Meerschweinchen als auch an Eseln und kam zu der Ueberzeugung, daß in den seltenen Fällen (2 von 18), wo auf diese Weise die Ansteckung gelang, nachträglich zufällige Verletzungen an der infizierten Stelle die Schuld daran getragen haben mußten. Die Verpflanzung des Rotzes durch infiziertes Pferdegeschirr auf gesunde Tiere (GOHIER[163]) läßt eine gleiche Auslegung zu. Wenn demnach die Infektion durch das intakte Tegument wenig wahrscheinlich ist, so ist die Ansteckungsgefahr durch selbst geringe Verletzungen der

Haut um so größer. Interessant ist die Aeußerung Viborgs (1797) über diese Frage: „Auch auf der Oberfläche der Haut fand ich Rotzeiter ansteckend; jedoch muß man hier die Haare abscheeren, oder einen Einschnitt machen, wenn man gewiß seyn will, daß das Rotzgift würken soll."

Ganz analog sind auch die Infektionsbedingungen für die meisten Schleimhäute. Schon Viborg hat die Tatsache festgestellt, daß virulentes Rotzmaterial, in zarter Weise auf die Nasenschleimhaut von Pferden aufgetragen, wirkungslos blieb, während es bei grober Einreibung unfehlbar zur Erkrankung führte. Berücksichtigt man nun die große Vulnerabilität der Nasenschleimhaut der Pferde und ferner den Umstand, daß dieselbe bei der Futteraufnahme oft kleinen Insulten ausgesetzt ist, so läßt sich wohl hierauf ein Teil der Fälle von primärem Nasenrotz bei diesen Tieren zurückführen.

Die Schleimhaut der tieferen Respirationswege ist schon durch ihre geschützte Lage kaum zur Eingangspforte für das Rotzvirus prädisponiert. Auch die Resorptionsbedingungen für die Rotzbacillen sind in den Lungen nicht etwa besonders günstig, wie aus den Versuchen von Hutyra[194] hervorgeht, welcher bei Tageslicht und im Dunkeln eingetrocknetes, vorher virulentes Nasensekret bei der Insufflation für Pferde unwirksam fand. Ebensowenig konnten Cadéac & Malet[74] auf diesem Wege einen Effekt erzielen; selbst direkte Injektion von 10—20 ccm virulenter Flüssigkeit in die Trachea von Eseln blieb in der Hälfte der Fälle resultatlos; erst nach vorausgegangener Reizung oder Verletzung der Schleimhäute gelang die Ansteckung auf diesem Wege. Die Experimente von Babes & Cerchez[19] mit verstäubten Kulturen an Kaninchen und Meerschweinchen, welche bei einigen der letzteren primären Lungenrotz ergeben haben, sind zu unklar mitgeteilt, als daß sie ein Urteil über den Infektionsmodus gestatten könnten. Eine primäre Infektion durch eingeatmetes Virus ist außerdem schon deshalb unwahrscheinlich, weil die Respirationsluft dasselbe unter gewöhnlichen Verhältnissen nur in pulvertrockener, d. h. in unwirksamer Form führen kann (Nocard[341]). Infolgedessen sind auch die beim Menschen beschriebenen Fälle von Inhalationsrotz (Lussana & Romaro, Forestier) mit Vorbehalt hinzunehmen.

In der Mundhöhle liegen die Verhältnisse ähnlich wie in der Nase. Auch hier findet die Aufnahme des Rotzgiftes bei gesunder Schleimhaut schwierig oder gar nicht statt (Cadéac & Malet[75]); jedoch ist im Munde häufig genug Gelegenheit zu Verletzungen geboten, sowohl während der Nahrungsaufnahme (bei Herbivoren durch harte Pflanzenteile, bei Carnivoren durch Knochensplitter), als auch, zumal bei alten Pferden, infolge von Schadhaftwerden der Zähne. Zudem bilden die Krypten der Tonsillen eine geeignete Eingangspforte.

Eine hervorragende Bedeutung für die Entstehung des Rotzes bei Pferden hat die Infektion vom Darm aus (worauf Renault[406] schon 1851 hingewiesen hat), nicht nur, weil diesen Tieren gerade mit dem Futter resp. Getränk am häufigsten virulentes Rotzmaterial zugeführt wird, sondern auch weil im Darm für die Aufnahme der Rotzbacillen die günstigsten Verhältnisse obwalten. Einerseits kann es hier, wie weiter oben erwähnt, zu primären lokalen Prozessen kommen; andrerseits aber — und das ist besonders zu betonen —

werden die Rotzbacillen auch, ohne sichtbare Veränderungen an der Darmschleimhaut zu hinterlassen, mit dem Chylusstrome fortgeführt, um erst anderwärts (in der Lunge) die primären Alterationen hervorzurufen. Es ist das Verdienst Nocards[332, 333, 341], über diese Tatsache Licht verbreitet zu haben, und gegenwärtig kann die Entstehung primären Lungenrotzes nach intestinaler Einführung selbst sehr geringer Virusmengen als genügend experimentell bewiesen betrachtet werden (Riegler, Hutyra u. a.).

Für den Menschen kommt die Infektion auf intestinalem Wege kaum in Betracht, weil er das für ihn gefährliche Nahrungsmittel, das Fleisch rotzkranker Pferde, fast nie in rohem Zustande zu sich nimmt. So berichtet Ringheim, daß in Dänemark auf Viborgs Veranlassung über 100 rotzige Militärpferde geschlachtet und ohne üble Folgen zur Verpflegung der Mannschaften verwandt worden sind. Aehnliche Beobachtungen in kleinerem Maßstabe liegen von Staub und von Decroix[106] vor, von denen der letztere selbst mehrere Male sogar rohes Fleisch rotziger Pferde verspeist hat. Der von Löffler zitierte Fall, in welchem zwei Personen durch den Genuß der Milch einer rotzigen Stute infiziert worden sein sollen, ist in ätiologischer Beziehung nicht einwandsfrei, weil die Infektion auf anderem Wege sich nicht mit Bestimmtheit ausschließen läßt.

Von der intakten Conjunctiva aus scheint die Rotzinfektion schwer zustande zu kommen. Einträufelung rotzbacillenartiger Flüssigkeit in den Conjunctivalsack von Meerschweinchen hatte in den Versuchen von Conte nur dann Erkrankungen zur Folge, wenn der Kontakt 2—4 Stunden gedauert hatte. Auch Babes & Cerchez[19] sahen von sieben Tieren, denen sie Rotzmaterial schonend in die Conjunctiva palpebrae eingerieben hatten, nur eines an Rotz zugrunde gehen, und zwar ohne örtliche Veränderungen. Aehnliche Resultate erzielte auch Galtier[155]. In den Fällen spontaner Primärinfektion vom Auge aus (Gräfe, Neisser, Gourfein beim Menschen, Richter beim Pferde) ist man berechtigt, die Integrität der infizierten Schleimhaut anzuzweifeln.

Daß ausnahmsweise auch der Genitalapparat den Ausgangspunkt für den Rotz bilden kann, beweist der oben angeführte Fall von Auer.

Die intrauterine Ansteckung der Frucht durch die rotzkranke Mutter kann unter Umständen zustandekommen. Diese Tatsache wurde schon zu Viborgs Zeiten als feststehend angesehen. Man muß jedoch im Auge behalten, daß für diese Art der Ansteckung das Kreisen der Rotzbacillen im Blute eine absolute Vorbedingung ist. Demgemäß kann man Fälle intrauteriner Uebertragung eher bei den zu akutem Rotze neigenden Laboratoriumstieren als beim Pferde erwarten. Nur von Valentini[525] wird ein Fall beschrieben, in dem der neunmonatliche Fötus einer rotzigen Stute nach dem pathologisch-anatomischen Bilde ebenfalls für rotzig befunden worden ist. Lissitzyn untersuchte die Föten aus der zweiten Hälfte der Schwangerschaft einer in 9 Tagen an Impfrotz eingegangenen Katze und fand in ihrem Blute die spezifischen Bacillen. An Meerschweinchen ist die Frage auch in experimenteller Weise geprüft worden: Cadéac & Malet[68] fanden in 13 Fällen die Föten nur viermal rotzig infiziert; Ferraresi & Guarnieri kamen auf Grund ihrer Beobachtungen zu der Ansicht, daß der Durchtritt des Virus durch die Placenta durch Blutextravasate begünstigt wird; Bonome[46] endlich konnte sich überzeugen, daß die Rotzbacillen nicht nur auf dem Wege von Hämor-

rhagien, sondern auch durch die vollkommen normal erscheinende Placenta hindurch in den fötalen Kreislauf gelangen.

Von den künstlichen Infektionsmethoden wurden zum Zweck der experimentellen Rotzdiagnose in früheren Zeiten vielfach die Impfungen in die Nasenschleimhaut und in die Haut angewandt, wobei der natürlichen Ansteckung analoge Verhältnisse geschaffen wurden. Gegenwärtig ist die subkutane und die intraperitoneale Injektion vorzugsweise in Gebrauch. Bei intravenöser und ganz besonders bei intrakranieller Applikation (Tedeschi[502]) erliegen den Rotzbacillen selbst wenig für den Rotz empfängliche Tierarten.

B. Schicksal der Rotzbacillen im Organismus.

Der Ausgang des Kampfes, in den die Rotzbacillen sofort nach ihrem Eindringen in den Organismus mit den tierischen Zellen treten, hängt sowohl von der Virulenz der Bacillen als von den histologischen Verhältnissen des invadierten Organes ab. Im wesentlichen ist der Charakter dieses Kampfes immer der gleiche. Es sind die epithelioïden Elemente, hervorgegangen durch Proliferation der Bindegewebszellen, Gefäßendothelien usw., welche ihn zunächst aufnehmen; zu ihnen gesellen sich sehr bald die kleinen polynukleären Wanderzellen. Gleichzeitig wird, offenbar durch die in das benachbarte Gewebe diffundierenden Toxine der Rotzbacillen, ein ausgiebiges Oedem um den Kampfplatz herum hervorgerufen. Je nach der Ausdehnung des letzteren äußert sich der Vorgang in Form von Knoten, Beulen oder diffusen Infiltrationen. Das Oedem ist natürlich der Propagation der Rotzbacillen günstig und macht es verständlich, weshalb sie so schnell in den Gewebsspalten bis zu den größeren Lymphgefäßen vordringen können.

In manchen Fällen gelingt es freilich den epitheloiden Zellen rechtzeitig einen Wall um die Eindringlinge aufzuführen, und der Prozeß bleibt lokalisiert. Innerhalb der immer fibröser werdenden Umgrenzung gehen die Mikrophagen, zum Teil auch die Rotzbacillen, zugrunde und erfüllen sie schließlich mit einer Detritusmasse. So kommen die isolierten, lange persistierenden Rotzknötchen zustande. Meist jedoch ist der Ausgang ein anderer. Einerseits behält der Prozeß in den lokalen Herden einen progredienten Charakter, und es kommt eventuell zum Durchbruch nach der Oberfläche (Geschwüre); andererseits finden die Rotzbacillen auf dem Wege der Lymphbahnen die Möglichkeit, in den Blutkreislauf einzudringen. Nun ist das Blut selbst kein geeigneter Boden für ihr Gedeihen und dient meist nur als Vehikel, das sie in die verschiedenen Organe verschleppt.

In erster Linie sind es die Lungen, welche sie passieren müssen, ob nun primäre Infektion durch die Haut, durch die Schleimhäute oder durch Resorption vom Darm aus stattgefunden hat. Hierdurch erklärt sich die Stellung der Lungen als Prädilektionsort für rotzige Veränderungen. — Offenbar gehen viele Rotzbacillen schon im Kapillarnetz des kleinen Kreislaufes zugrunde, ohne Veränderungen hervorzurufen; andere werden zur Ursache von kapillaren Thrombosen, welche ihrerseits zur Ekchymosenbildung führen können. Nun beginnt wieder das Wechselspiel zwischen Bacillen und Körperzellen in der oben skizzierten Weise. Beachtenswert ist, daß in der Lunge die Bacillen sich reichlich in dem feuchtdurchtränkten perivaskulären

und peribronchialen Gewebe befinden und von hier aus durch die entzündlich geschwellte Schleimhaut in das Innere der Luftwege gelangen können, von wo sie mit dem Schleim zutage befördert werden. In anderen Fällen wird aber die Schleimhaut der Bronchien selbst zum Orte, wo die eingeschwemmten Rotzbacillen Thrombose und Ruptur der Gefäße und die sie begleitenden Reaktionserscheinungen zustande bringen (bacillenreicher, blutiger, eitriger Auswurf). — Wenn ein größeres Stämmchen der Endarterien der Lunge durch die Wirkung der eingedrungenen Rotzbacillen sich verstopft, so kommt es zur Bildung jener umfangreichen pneumonischen Herde, in deren Innerem, falls das Uebergewicht auf seiten der Bacillen bleibt, wie wir oben gesehen haben, die Entstehung von Kavernen nicht ausgeschlossen ist. Hierdurch ist wieder ein Modus für die Elimination des Virus geboten.

In den großen Blutkreislauf können die Rotzbacillen auf zwiefachem Wege hineingeraten, wenn wir von ihrer experimentellen Einführung abstrahieren. Entweder geschieht dieses mittelbar, nachdem sie Lunge und linkes Herz passiert haben, oder aber direkt, indem sie die Wandung eines im Gebiete des Kampfplatzes befindlichen Gefäßes durchdringen. Ist die Empfänglichkeit des befallenen Individuums nicht besonders groß, so bleibt der Aufenthalt der Rotzbacillen im Blute nur ein vorübergehender, sei es, daß sie im Blute selbst zugrunde gehen, oder in den verschiedenen Organen deponiert werden. Nur bei hoher Virulenz der Bacillen resp. bei geringer Widerstandskraft des Organismus kann eine wirkliche Bakteriämie resultieren.

Die Frage von dem Vorhandensein des Rotzkontagiums im Blute hat schon die älteren Forscher der vorbakteriologischen Periode vielfach beschäftigt. Naturgemäß fielen die Resultate sehr ungleich aus. Während Coleman, Dieffenbach, Renault[405], Schimming mit dem Blute rotziger Pferde Infektion hervorrufen konnten, dagegen Kersting, Gohier[164], Gerlach[160] dasselbe wirkungslos fanden, arbeiteten Viborg, Liauthard[268], Hering, Cadéac & Malet[69] in derselben Richtung mit wechselndem Erfolge. Die letztgenannten beiden Autoren erzielten immerhin mit dem Pferdeblut bei akutem Rotz häufiger positive Resultate, als mit dem von chronisch leidenden Tieren. Auf den zeitgemäßen exakten Nachweis der Rotzbacillen im Blute, welcher bei floríder Bakteriämie leicht, im entgegengesetzten Falle nur ausnahmsweise gelingt, werden wir bei Besprechung der experimentellen Diagnose des Rotzes einzugehen haben.

Aus unserer pathologisch-anatomischen Skizze ist erinnerlich, daß die Häufigkeit der Rotzalterationen in den verschiedenen Organen eine sehr ungleiche ist. Mit anderen Worten, die mit dem Blutstrom eingeführten Rotzbacillen finden in einem Teile der Organe (Gehirn, Nieren, Muskulatur usw.) einen wenig geeigneten Boden zur Vermehrung und werden schnell an Ort und Stelle vernichtet, während sie in anderen (wie Milz, Leber, Hoden, den serösen Häuten, und besonders der Haut und den Schleimhäuten) die Möglichkeit finden, von neuem festen Fuß zu fassen und sekundäre Alterationen zu erzeugen, deren Entwickelungsmodus im Prinzip immer wieder derselbe ist, wie oben geschildert.

Der allendliche Ausgang des Kampfes zwischen Rotzbacillen und Organismus hängt naturgemäß von der Virulenz der Bacillen und in noch höherem Grade von der Stärke der Verteidigungmittel des Organismus ab. Sind die Kräfte des letzteren ausreichend, so werden

die Eindringlinge teils durch Geschwürsbildung eliminiert, teils vernichtet, teils eingekapselt, und es kommt, trotz oft Monate und Jahre währender Schwankungen, zum Ausgang in Heilung oder doch wenigstens zu einem Zustande, der klinisch einer Heilung gleichwertig ist. — Im entgegengesetzten Falle unterliegt nach kürzerem oder längerem Widerstande das befallene Individuum, wobei der Tod nicht etwa infolge von direkter Zerstörung lebenswichtiger Organe durch die Rotzbacillen eintritt, sondern in unkomplizierten Fällen als Ausdruck einer bakteriellen Intoxikation aufzufassen ist. Die Bedeutung der Rotztoxine ist weiter unten näher zu besprechen; hier müssen wir nur hervorheben, daß sie die Ursache des Fiebers, der anomalen Zusammensetzung des Blutes, der funktionellen Störungen der wichtigsten Organe abgeben. Da die Menge der Toxine in geradem Verhältnis zur Menge der im Körper vorhandenen Rotzbacillen steht, so bedarf es kaum der Erwähnung, daß die Giftwirkung da am ausgesprochensten ist, wo der Organismus nicht mehr die Fähigkeit besitzt, das Blut bakterienfrei zu erhalten, und es zur rotzigen Septikämie kommt.

C. Ausscheidung der Rotzbacillen aus dem Organismus. Infektiosität der Rotzkadaver.

Aus dem bisher Gesagten ist bereits ersichtlich, daß die Rotzbacillen vorwiegend mit dem Eiter der Geschwüre und mit dem Sekret der Schleimhäute, auf denen oder in deren unmittelbaren Nähe (Lungen) der Krankheitsprozeß besteht, ausgeschieden werden. Ferner ist schon a priori einleuchtend, daß auch die Ausleerungen des Darmes Rotzbacillen enthalten können (Cadéac & Malet[69]), und zwar nicht nur bei denjenigen Tieren, welche infektiöse Nahrung zu sich nehmen, sondern auch bei denjenigen, deren Respirationswege befallen sind (infolge von Verschlucken bacillenhaltigen Schleimes). Der Harn, schon von Viborg bisweilen infektiös befunden, kann ausnahmsweise ebenfalls Rotzbacillen enthalten (Weichselbaum[545], Philippowicz, Kiemann); desgleichen die Galle (Ferraresi & Guarnieri). Ob sie in die Milch übergehen können, ist sehr fraglich. In dem oben mitgeteilten Falle bleibt es ungewiß, ob die Infektion der Milch nicht außerhalb des Körpers durch Verunreinigung stattgefunden hat, falls sie überhaupt die Ursache der Erkrankung gewesen ist. Was den Schweiß anbetrifft, so sind die Versuche darüber aus älterer Zeit belanglos geworden. Eine Ausscheidung der Rotzbacillen durch die Schweißdrüsen haben wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse keine Veranlassung anzunehmen (Tromschtschinsky); nur durch Vermischung an der Körperoberfläche mit rotzbacillenhaltigen Produkten anderer Provenienz könnte der Schweiß auch zum Träger des Virus werden.

Die Infektiosität der Leichen sowohl von Menschen als auch von Tieren hängt von der Form der vorausgegangenen Erkrankung ab. Nach chronischem Rotz findet man die Erreger fast ausschließlich in den spezifischen Herden; aber auch in diesen können, falls sie bereits sehr alten Datums sind, keine lebensfähigen Bacillen mehr vorhanden sein. Nach akutem Rotz, und besonders, wenn derselbe mit Bakteriämie abgeschlossen hat, sind alle Teile des Kadavers als infektiös zu betrachten.

VIII. Immunität beim Rotz.

A. Natürliche Immunität und Empfänglichkeit.

1. **Natürliche Immunität** gegen Rotz ist nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse nur zwei Säugetierarten eigen: dem Rind und der Hausratte.

Spontane Erkrankung des Rindes am Rotz ist noch niemals beobachtet worden, aber auch die Infektionsversuche schlagen meist völlig fehl (Renault & Bouley[410], Gerlach[161], Cadéac & Malet[71], Preusse[382], Prettner[381]) oder haben höchstens eine in Heilung ausgehende lokale Affektion (Hertwig, Sacharoff, Marcone) zur Folge.

Von der Unempfindlichkeit der Ratten hat sich Löffler experimentell überzeugt.

Unter den Vögeln ist spontane Erkrankung am Rotz bisher nicht bemerkt worden. Gegen Infektion mit Reinkulturen verhalten sich Hänflinge (Löffler) und Hühner (Löffler, Cadéac & Malet[71], Sacharoff[425]) ganz indifferent. Die Tauben reagieren nach Angaben der genannten Autoren mit örtlichen Veränderungen; zu einer Allgemeininfektion kommt es jedoch nicht, selbst nach Einführung des Rotzvirus in die Blutbahn oder in die Bauchhöhle.

Ein eigenes Verhalten dem Bac. mallei gegenüber zeigen die Frösche, indem sie selbst zwar nicht nachweisbar am Rotz erkranken, wohl aber die Bakterien bis zu 55 (Sacharoff[425]) und 68 (Schantyr[437]) Tagen lebend in ihrem Organismus konservieren können.

Beiläufig sei erwähnt, daß Cao das Schicksal verschiedener Bakterien im Darm von Insekten und zwar von Käfern: Tentyria sardoa, Blaps mucronata, Pimelia bifurcata, P. sardoa (Sollier) und von Periplaneta orientalis, der gemeinen Küchenschabe, studierend unter anderem konstatiert hat, daß die Rotzbakterien den Darm lebend und virulent durchwandern.

2. Mit Ausnahme des Rindes besitzen alle unsere Haustiere eine größere oder geringere **Empfänglichkeit** für den Rotz und ebenso auch die übrigen Säugetiere, welche bisher in dieser Richtung geprüft worden sind. Die nicht immer vorhandene Uebereinstimmung der Autoren über diese Frage ist auf die schwankende Virulenz des verwendeten Impfmaterials, auf individuelle Verschiedenheit der Versuchsobjekte, sowie auf die Abweichungen im Infektionsmodus zurückzuführen.

Die Einhufer stellen das weitaus größte Kontingent an spontan erkrankenden Tieren, obwohl gerade das Pferd nicht zu den allerempfänglichsten gerechnet werden kann, da der Rotz bei ihm häufiger chronisch verläuft als akut. Beim Esel dagegen nimmt die Krankheit fast ausnahmslos einen akuten Gang; auch beim Maultier ist die akute und subakute Form häufiger als beim Pferde (Nocard & Leclainche).

Von den Wiederkäuern kommen hier nur Schafe, Ziegen und Kamele in Betracht; über andere Arten dieser Ordnung liegen keine Beobachtungen vor.

Die Schafe stehen den Rindern insofern am nächsten, als Spontanerkrankung an Rotz unter ihnen nicht vorzukommen scheint; selbst die künstliche Infektion ist Forschern wie Viborg[532], Renault & Bouley[410] (in der Versuchsreihe von 1842) und Hertwig nicht gelungen, auch Gerlach 1869 hatte einen Mißerfolg zu verzeichnen.

In den Fällen nun, wenn die Impfung anschlägt, tendiert das Leiden zu chronischem Verlauf (Csocor — über 4 Wochen, Renault & Bouley (1840)[409] — 5 und 6 Monate, Gerlach[161] — 7½ Monate), obwohl offenbar auch akuter Rotz nicht ausgeschlossen ist (Gerlach 1869 — 15 Tage, Peuchu — 8 bis 10 Tage). In letzterem Falle kann es bei Schafen zu generalisiertem Rotz kommen; die meisten der genannten Autoren, sowie Bollinger[44] beschreiben jedoch vorwiegend nur Affektionen der Nasenschleimhaut und der Kehlgangsdrüsen.

Die Ziegen sind bei weitem empfänglicher für Rotz. Schon unter natürlichen Bedingungen können sie durch rotzige Pferde (nach Ercolani, Karsten-Harms und Koch) oder deren Stallräume (Trasbot[508]) angesteckt werden. Zwar gelingt auch bei ihnen die künstliche Infektion nicht immer, wie der Versuch von Gerlach[160], zum Teil derjenige von Hertwig zeigen, und ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, jedoch liegen andererseits genügende positive Resultate vor (Prinz, Wirth, Hertwig, Bollinger[43], Viseur, Trasbot[508]), aus denen wir unter anderem auch ersehen, daß der Rotz bei Ziegen vorwiegend akut verläuft, wobei außer der Nasenhöhle meist auch die Lunge in Mitleidenschaft gezogen wird.

Beim Kamel ist ein erster sicherer Fall von Ansteckung durch ein rotziges Pferd von Petrowsky[360] beschrieben worden. Das Tier ging in 21 Tagen ein und zeigte bei der Sektion Knötchen und oberflächliche Geschwüre auf der entzündeten Nasenschleimhaut, hämorrhagische Lungenherde, Milztumor. Zwei andere, der gleichen Ansteckung ausgesetzte Kamele blieben gesund. Daraufhin hat Petrowsky[361] weitere Versuche an Kamelen (Camelus bactrianus und C. dromedarius) gemacht. Die Tiere erkrankten in allen (8) Fällen durch kürzeres oder längeres Zusammenleben mit manifest rotzigen Pferden an Malleus und gingen in 8—80 Tagen daran zugrunde. Die Ansteckung von Kamel zu Kamel kam nicht konstant zustande. Nach Impfungen von Reinkulturen (subkutan, in die Nasenschleimhaut und intravenös) trat immer (4 Tiere) akuter Rotz ein. Fütterungsversuche blieben erfolglos. Schon vor diesen Beobachtungen war es Dshunkowsky in unserem Institut gelungen, bei einem Kamel durch subkutane Impfung akuten Rotz zu erzeugen. Sofort nach der Infektion begann die Körpertemperatur zu steigen, erreichte am 4. Tage 40° C und blieb hoch bis zu dem am 13. Tage erfolgten Tode. Außer Infiltration und käsigen Herden an der Impfstelle mit sich daran schließender Lymphangoïtis und Lymphadenitis, wurden Pleuritis, pneumonische Herde und Knötchen in der Lunge gefunden. Die katarrhalisch affizierte Nasenschleimhaut trug zwar keine Geschwüre oder Knötchen, enthielt aber in ihrem Sekret reichlich Rotzbacillen. Das Blut war bakterienfrei.

Bei einer Steppenantilope (Antilope saiga) ist es Petrowsky[361] gelungen, durch subkutane Kulturimpfung in 2 Monaten zum Tode führenden generalisierten Rotz hervorzurufen.

Betreffend die Vielhufer liegen nur Erfahrungen über das sehr wenig für Rotz empfängliche Schwein vor. Von den älteren Forschern berichtet nur Spinola über einen gelungenen Impfversuch. Viborg[532] sowie Renault & Bouley[409] erzielten nur negative Resultate. Gerlach[160] sah bei 3 an der inneren Schenkelfläche infizierten jungen Schweinen die in der ersten Woche entstandenen Schwellungen an der Impfstelle und an den Leistendrüsen nach

12 bis 14 Tagen wieder schwinden, und nur bei einem dieser Tiere fand sich noch nach $^3/_4$ Jahren als Residuum unter der Haut ein walnußgroßer Knoten, dessen Natur jedoch nicht sicher festgestellt worden ist. Die späteren Versuche legen klar, daß bei gesunden kräftigen Schweinen Rotz auf dem üblichen Wege in der Tat nicht erzeugt werden kann. Entweder muß das Versuchstier bereits dekrepid sein, um der Infektion zu erliegen (Cadéac & Malet[70]), oder das Virus muß in besonders empfängliche Organe eingeführt werden; so gingen beide Ferkel, welche Sacharoff[425] in die vordere Augenkammer impfte, in 4—5 Tagen an allgemeinem Rotz ein, und ebensoschnell eines von zwei Tieren, denen er die Kultur durch Einstich in die Lunge gespritzt hatte. Subkutane Injektionen waren dagegen immer nur von unbedeutenden lokalen Veränderungen gefolgt. Bei den gefallenen Tieren konnten die Rotzbacillen aus allen Organen kultiviert werden.

Unter den Raubtieren ist die Familie der Katzen in hohem Grade für Rotz empfänglich, bedeutend weniger diejenige der Hunde. Von den übrigen Tieren dieser Ordnung kommen noch die sehr empfindlichen Igel in Betracht. „Ueber den Rotz bei Bären liegt nur eine kurze Notiz von Leisering vor[271].“ Es handelt sich um Ursus maritimus.

Bei den Katzen kommt unter natürlichen Verhältnissen die Krankheit durch den Genuß von Fleisch rotziger Pferde zustande, wie Gerlach[160] und Hertwig an sogenannten Anatomiekatzen konstatiert haben. Schon die ersten Impfversuche von Leisering[259] (1864) und Christot & Kiener (1888), sowie die ersten Fütterungsversuche von Hertwig (1874) ließen erkennen, daß die Katzen außerordentlich leicht der Ansteckung mit Rotz erliegen. Bouchard, Capitan & Charrin bestätigten diese Tatsache, und die Schule von Charkow (Lissitzyn, Malzeff[284] u. a.) kultivierte und verbreitete späterhin besonders in Rußland die Impfung von Katzen mit rotzverdächtigen pathologischen Produkten zu diagnostischen Zwecken. Freilich gelingt die Infektion nicht bei allen Individuen, wie schon aus der Arbeit von Krajewsky (1882)[230] hervorgeht. Kommt jedoch die Erkrankung zustande, so verläuft sie mit seltenen Ausnahmen sehr akut. Marie[292] hat nach den Angaben einer Reihe von Autoren (Lissitzyn, Malzeff[284], Mikrukoff, Noniewicz[345], Potapenko[377], Waganoff[539] u. a.) über 171 Fälle von Impfrotz bei diesen Tieren zusammengestellt, wobei sich unter anderem erwies, daß der Tod in 13 Proz. nach 1—5 Tagen, in 63 Proz. nach 6—10, in 12 Proz. nach 11—15, in 4 Proz. nach 16—20 Tagen eingetreten war. Bei den meisten Katzen folgt der Rotzinfektion zunächst ein Schanker an der Impfstelle, darauf aber Affektion der Nasenhöhle, der Lungen, der parenchymatösen Organe, häufig Arthritis und Hodenschwellung. Die Generalisation geht so schnell vor sich, daß man bisweilen schon am 2. Tage nach der Impfung die Rotzbacillen im Blute (Marie[290]), noch sicherer in Milz und Leber (Andrianopolit) nachweisen kann.

Löwen, Tiger und Leoparden erkranken in den Menagerien an Malleus, wenn sie mit dem Fleisch rotziger Pferde gefüttert werden. Ein solcher Fall ist zuerst von Leisering (1864) an einer Löwin konstatiert worden. Seitdem ist die Zahl analoger Mitteilungen bedeutend gewachsen: Bassi (4 Fälle), Ullrich (2 Fälle), de Silvestry (5 Fälle), Vincenzo Brigidi[62] (7 Fälle), Hertwig (4 Fälle), Ben-

jamin (1 Fall), Duffaut (6 Fälle), Waganoff[540] (1 Fall), Abolensky (3 Fälle). Außerdem hat Benjamin 2mal, Abolensky 1mal Rotz an Tiegern festgestellt, und letztgenannter Autor ebenso 1mal an einem Leoparden. Die Krankheit verläuft bei diesen Tieren im wesentlichen ganz ebenso wie bei den Hauskatzen, meist akut und über den ganzen Organismus generalisiert. Klinisch fallen gewöhnlich zunächst Nasenausfluß, Hautschwellungen und Geschwüre auf und leiten den Verdacht auf Rotzinfektion.

Die Hunde zeigen dem Rotz gegenüber ein eigenartiges Verhalten. Daß sie überhaupt der Rotzinfektion zugänglich sind, ist schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erkannt worden (Burgess, Renault, Leblanc[250], Klenke), jedoch ist der Grad ihrer Empfänglichkeit ein sehr wechselnder. Bei großen Versuchsreihen finden sich immer Exemplare, welche auf die Impfung überhaupt nicht reagieren (Renault & Bouley[410], Decroix[105], [107], v. Chelchowski[83], Grünwald[173]). In der Mehrzahl der Fälle haftet die Infektion zwar, geht aber in Heilung aus (St. Cyr & Delarbeyrette, Gerlach[160], Hertwig, Galtier[152], Krajewsky[230], Laquerrière[246], Serzaloff u. a.); es kommt dann entweder nur zur Bildung von schankrösen Abszessen am Applikationsort des Virus, welche in 3—6 Wochen vernarben, oder es treten zeitweilig sekundäre Hautgeschwüre, Drüsenschwellungen, eventuell auch Nasenausfluß hinzu. Wie schon Galtier[152] richtig vermutet und Trasbot[510] sowie Balitzky experimentell nachgewiesen haben, handelt es sich trotz des günstigen Ausganges um eine Allgemeininfektion mit Knötchenbildung in den inneren Organen; aber auch scheinbar unveränderte Organe können Rotzbacillen beherbergen, welche dort 6—8 Monate lang ihre Lebensfähigkeit bewahren (Balizky). In anderen Fällen (nach Izkowitsch 12 Proz.) führt die Infektion zum Tode (Pütz, Reul, Decroix[107] u. a.), was Straus[493] in Abhängigkeit von der eingeführten Bakterienmenge zu stellen geneigt ist, während Trasbot[509], Molkentin u. a. die geringere Widerstandsfähigkeit junger oder dekrepider Hunde für die Ursache halten. Ist der Verlauf akut, so dominieren Fieber, Hautgeschwüre, Affektion der Nasenschleimhaut; bei protrahiertem Verlauf gesellen sich Conjunctivaleiterungen, Gelenkentzündung, Durchfälle, Abmagerung hinzu. Spontane Erkrankung der Hunde am Rotz gehört offenbar zu den Seltenheiten. Lafosse und Pütz haben sie durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren entstehen sehen, in den übrigen beschriebenen Fällen (Nordström, Hamont, Trasbot[509], Mesnard) handelte es sich um Ansteckung durch Genuß malleösen Fleisches. Bemerkenswert in dieser Beziehung ist die von Krasnowsky beobachtete Masseninfektion in einer Meute von 28 Hunden, welche vom Kadaver eines krepierten Esels gefressen hatten, worauf 10 Tiere, und zwar nur die jungen oder geschwächten, an Rotz erkrankten und eingingen.

Ob der Wolf in seinem Verhalten zum Rotz dem Hunde gleicht, ist noch unentschieden. v. Chelchowsky[84] glaubt an einer Wölfin einen Fall von Fütterungsrotz gefunden zu haben, der mit Genesung endete.

Was den Igel, Erinaceus europaeus, betrifft, so hat Kitt[216] dessen große Empfänglichkeit für Rotz durch kutane Verimpfung von Reinkulturen auf halbwüchsige Exemplare bewiesen. Die Tiere gingen nach 6—14 Tagen mit Hautgeschwüren, Milztumor, Knötchen in Milz,

Lunge (Leber) und mit Rotzbacillen im Blute ein. An Hoden, Nieren, Kopf wurden keine Veränderungen gefunden.

Die Ordnung der Nager bietet insofern ein besonderes Interesse, als sie eine große Anzahl kleiner, zu Laboratoriumsversuchen geeigneter Arten enthält.

Die Kaninchen stehen in ihrem Verhalten zum Rotz den Hunden ziemlich nahe. Obwohl auch bei ihnen vereinzelte Fälle von spontaner Infektion durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren beobachtet wurden (Rivolta, Bollinger[42]), so sind sie doch nicht besonders für diese Krankheit empfänglich. Nachdem der erste Impfversuch Schillings (1821) am Kaninchen positiv ausgefallen war, wollte er Renault & Bouley[410] und Gerlach[160] nicht gelingen; Siegmund und Brigidi[63] übertrugen wieder mit Erfolg Rotz (vom Menschen) auf Kaninchen. Die Mehrzahl der Forscher nun, welche diese Tiere zur Verimpfung malleösen Nasenschleimes, Eiters und dergleichen benutzt haben, mußten erkennen, wie ungleichmäßig dieselben hierauf reagieren (Colin, Reul, Unterberger, Friedberger, Galtier[151], Schäfer, Molkentin u. a.), und selbst die Injektion von Reinkulturen zieht nicht immer mit Sicherheit eine Ansteckung nach sich (Babes[19], Sacharoff[425]). — In einer großen Anzahl von Fällen kommt es nur zur Bildung eines schankrösen Geschwüres an der Impfstelle, welches nach kürzerem oder längerem Bestande vernarbt (Schilling, Löffler, Kitt[214], Straus[493]); wenn aber der Rotzprozeß nicht lokalisiert bleibt, so treten die üblichen Erscheinungen, wie Affektion der Nasenschleimhaut, Drüsenschwellungen, Knötchenbildung in Lunge, Leber, Milz hinzu (Colin, Bollinger[42], Unterberger, Friedberger, Kitt[214] u. a.). Die Krankheit dauert 5—57 Tage (Sacharoff[425]), kann sich aber bis zu 90 und 130 Tagen hinziehen (Bollinger[42]). — Besonders zu bemerken ist es, daß gerade bei Kaninchen bisweilen die septikämische Form des Rotzes beobachtet wird (Finger, Gamaleïa, Babes[19]), bei der die Tiere mit Rotzbacillen im Blute und in den Organen zugrunde gehen, bevor es zur Bildung von Knötchen kommt. Vielleicht sind zum Teil hierauf die scheinbaren Mißerfolge von Pütz und Siedamgrotzky zurückzuführen, welche die Kaninchen nach Infektion mit rotzigen tierischen Produkten an Septikämie fallen sahen.

Das Meerschweinchen ist gegenwärtig für den Rotz das Impftier par excellence, da es für diese Krankheit außerordentlich empfänglich, in Laboratorien leicht zu halten und relativ resistent gegen zufällige septische Infektion ist. Christot & Kiener und Peuch[366] hatten bereits einige erfolgreiche Uebertragungsversuche auf diese Tiere ausgeführt, als Löffler in klassischer Darstellung seine Erfahrungen der Oeffentlichkeit übergab, welche er durch Subkutanimpfungen an einer Reihe von 85 Tieren gewonnen hatte. Zu dem von Löffler geschilderten Bilde des Rotzes bei Meerschweinchen haben von den späteren Untersuchungen nur noch diejenigen von Straus[492] und von M. Nicolle[321], welche die Folgen der intraperitonealen Infektion studierten, etwas wesentlich Neues hinzugefügt. Höchstens wäre noch die zuerst von Kitt[221] gemachte Beobachtung zu erwähnen, daß einzelne Meerschweinchen eine — dieser Art sonst nicht eigene — Resistenz gegen Impfrotz an den Tag legen. — Nach subkutaner Infektion gehen die Tiere meist nach 3—6 Wochen zugrunde; akut verlaufende Fälle bilden die Ausnahme, und noch

seltener tritt der Tod erst nach 2—3 Monaten ein. An der Impfstelle entsteht nach einigen Tagen eine teigige Geschwulst, welche sich allmählich in ein schankröses Geschwür verwandelt. Die regionären Lymphdrüsen schwellen bedeutend an und können gleichfalls abszedieren. In einzelnen Fällen gehen diese Erscheinungen wieder zurück und enden mit Vernarbung; in der Regel jedoch persistieren sie, und es gesellen sich zu ihnen Knotenbildungen an verschiedenen Stellen der Haut und der Muskulatur. Auch an den Gelenken der Füße bilden sich entzündliche Schwellungen mit Tendenz zur Vereiterung. Besonders charakteristisch ist bei männlichen Individuen die Lokalisation des Prozesses im Genitalapparat. Er beginnt mit Entzündung und Knötchenbildung in der Tunica vaginalis, oder vielmehr, wie M. Nicolle gezeigt hat, an dem Teile des Peritoneums, welcher den Musculus testis bekleidet; die sonst frei beweglichen und meist in der Bauchhöhle gelagerten Hoden werden dadurch im Scrotum fixiert; sehr bald nimmt die Verbackung einen flächenhaften Charakter an, und es kommt zur Bildung eines dicken käsigen Eiters, der die Blätter der Tunica vaginalis immer mehr zerstörend einerseits die Skrotalhaut, andererseits, wenn auch seltener, die Tunica albuginea in Mitleidenschaft zieht. Unter zunehmender Schwellung und Rötung des Hodensackes vollzieht sich oft der Durchbruch nach außen. Die Hodensubstanz abszediert weniger häufig, offenbar vorwiegend in den Fällen, wenn der Prozeß nicht von außen auf sie fortgeleitet, sondern wenn sie selbst der Sitz metastatischer Rotzknoten ist. In anderen Fällen, und zwar nach Infektion mit schwachem Rotzvirus, wird nach den Beobachtungen von M. Nicolle[321] der Hoden durch die am Musculus testis beginnende Entzündung, statt in dem Scrotum, oberhalb der Inguinalöffnung in der Bauchhöhle fixiert, so daß das soeben beschriebene charakteristische Bild nicht zustande kommt. — Die Affektion der Nasenschleimhaut gehört nicht zu den konstanten Erscheinungen (nach Löffler nur in $^1/_3$ der Fälle). — Die Sektion zeigt fast ausnahmslos das Bild weitgehendster Generalisation des Rotzprozesses. Die parenchymatösen Organe: Lunge, Leber, besonders die stark vergrößerte Milz, sind von größeren und kleineren Rotzknötchen durchsetzt, ebenso das Netz. Die Mehrzahl der Lymphdrüsen ist geschwellt, durchfeuchtet oder sogar zerfließlich. Das Mark der Röhrenknochen erscheint hochrot und enthält bisweilen Eiterherde. Derartige Herde können auch in den Gelenken und in der Muskulatur angetroffen werden. — Nach intraperitonealer Infektion verläuft der Rotz bei Meerschweinchen bedeutend akuter und führt gewöhnlich in 1 bis 2 Wochen zum Tode. Die Erscheinungen der Periorchitis beginnen, statt in der 2. Woche, schon am 2.—3. Tage nach der Impfung, was Straus[492] zuerst bemerkt und als diagnostisch wichtig hervorgehoben hat. — Aus den geschlossenen Eiterherden und Knötchen, sowie in akuten Fällen aus dem Blut und der Milzpulpa lassen sich die Rotzbacillen direkt in Reinkultur gewinnen.

Die Hausmäuse werden noch bis jetzt in einigen Handbüchern (z. B. Macé, v. Koranyi) irrtümlicherweise kurzweg als immun gegen Rotz hingestellt. Schon die ersten Versuche, welche Löffler, angeregt durch die Notiz von Ercolani & Bassi, an weißen Mäusen ausführte, indem er ihnen Reinkultur subkutan injizierte, zeigten zwar, daß diese Tiere in der Regel einen hohen Grad von Resistenz

besitzen, da bei ihnen die Impfstellen nach unbedeutender Eiterung in wenigen Tagen vernarben und auch die Sektion keine Veränderung an den inneren Organen erkennen läßt, daß aber dennoch die Regel nicht ohne Ausnahme bleibt, insofern als von 10 Versuchsmäusen eine 7 Wochen nach der Impfung Rotzknoten in der enorm vergrößerten Milz aufwies. Kitt[217] erzielte in mehreren Versuchen an grauen und weißen Mäusen nur negative Resultate, ebenso Finger an weißen Mäusen und auch Leo, wenn die Tiere nicht künstlich in ihrer Resistenz geschwächt waren. Dagegen sah Babes[19] 2 graue und 3 weiße Mäuse nach subkutaner Injektion virulenten Rotzmateriales in 8—17 Tagen mit enormer Hyperplasie der Milz und mit miliaren Knötchen resp. Abszessen in der Milz bisweilen auch in der Leber zugrunde gehen. Auch nach Shattock erliegen die Albinos in 2 bis 3 Wochen einer Ansteckung vom Unterhautzellgewebe aus. Zu demselben Ergebnisse kam Galli-Valerio[150] bei einer weißen Maus, während er zwei farbige immun fand. Nach Nocards[329] Angabe ist die Kultur, deren sich Roux zur Herstellung von Malleïn bedient, derart virulent für weiße Mäuse, daß sie sie in weniger als 30 Stunden tötet. Mithin kann von einer absoluten Widerstandsfähigkeit der Hausmäuse gegen Rotz nicht mehr die Rede sein.

Die Feldmaus, Arvicola arvalis, ist offenbar für den Rotz das empfänglichste Tier. „Für das Studium der Rotzbacillen dürfte es kaum ein geeigneteres Objekt geben", erklärte Löffler nach seinen Experimenten an 70 Exemplaren von dieser Art. Nach subkutaner Impfung von Reinkulturen tritt der Tod in 2—11 (im Durchschnitt nach 3—4) Tagen ein. Außer Infiltration an der Impfstelle mit sich daranschließender Lymphangitis und Lymphadenitis wird bei der Sektion eine stark vergrößerte, von zahlreichen prominierenden Knötchen durchsetzte Milz gefunden, ferner in der Leber kleinste eben noch erkennbare graue Pünktchen, in der Lunge kleine lobuläre Verdichtungen, selten Knötchen. Bisweilen besteht eitrige Arthritis der Fußgelenke. Frei von Veränderungen bleiben Haut und Unterhautgewebe (mit Ausnahme der Impfstelle), Nasenhöhle, Nieren, Hoden. Knötchen und Blut enthalten den Bac. mallei in Reinkultur. — Für die Bacillen der Mäuseseptikämie ist die Feldmaus nicht empfänglich (Löffler), wohl aber für die Erreger anderer septischer Prozesse und daher nach Grünwald[174] zu Kontrollimpfungen mit unreinen pathologischen Produkten, wie Nasenschleim, wenig geeignet.

Die Wühlratte, Arvicola terrestris, steht in ihrer Empfänglichkeit für den Rotz nach Kitt[218] der Feldmaus ziemlich nahe. Sie geht in 4—10 Tagen nach der Impfung zugrunde. Der pathologisch-anatomische Befund ergibt in der Mehrzahl der Fälle nur Knötchenbildung in der Milz, seltener auch in der Lunge.

Die Waldmaus, Mus silvaticus, ebenfalls von Kitt[217] geprüft, hat sich insofern als resistenter gegen Rotz erwiesen, als bei ihr die Krankheitsdauer nach der Impfung durchschnittlich 12—14 (Minimum 8, Maximum 33) Tage beträgt. Wiederum ist der enorme von feinen Knötchen durchsetzte Milztumor der hervorragendste Sektionsbefund.

Die Zieselmaus, Spermophilus guttatus, ist zuerst von Kranzfeld auf Anregung Metschnikoffs zu Impfversuchen mit Rotz verwandt worden. Die Tiere gingen in 4—5 Tagen (ausnahmsweise in 10 Tagen) unter fast den gleichen Erscheinungen, wie die-

jenigen bei den Feldmäusen, zugrunde. GAMALEÏA gelang es vermittels Passage durch einige Tiere dieser Species die Krankheitsdauer bis auf 3 und 2 Tage herabzudrücken. Der Rotz verlief dann in der septikämischen Form ohne Knötchenbildung. — GRÜNWALD[174] machte darauf aufmerksam, daß die Zieselmäuse für zufällige septische Infektion außerordentlich empfänglich sind.

Der Hamster, Cricetus frumentarius, erliegt dem Rotz nach TARTAKOWSKY (Versuch an 4 Exemplaren) infolge von subkutaner Kulturimpfung nach $3^1/_2$—7 Tagen mit Knötchenbildung in den parenchymatösen Organen, aber ohne Affektion der Nasenschleimhaut. Gegen Septikämien soll er nicht besonders empfindlich sein.

Einige amerikanische Nagetiere werden, wie SALMON mitteilt, von MERRIAM als Ersatz für die verwandten europäischen Arten zu Rotzimpfungen empfohlen, so Arvicola riparius für A. arvalis, A. austerus für A. terrestris, Spermophilus Townsendi oder Sp. Richardsoni für Sp. guttatus.

Ueber den Rotz beim Präriehund, Cynomus Ludovicianus, liegt eine vereinzelte Beobachtung von LEISERING[259] vor.

B. Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit.

Eine dauernde Immunität gegen Rotz kann weder durch Ueberstehen der Krankheit erworben, noch auch durch irgendwelche künstliche Mittel erzeugt werden. Dieser Satz ist das Facit der bis auf den heutigen Tag gesammelten Erfahrungen. Damit ist die Möglichkeit einer gewissen Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit in dem einen oder dem anderen Sinne nicht ausgeschlossen und läßt sich sogar, wie wir sehen werden, unter Umständen zu praktischen Zwecken ausnützen.

1. **Ueberstehen der Krankheit.** Die vielumstrittene Frage, ob beim Rotz überhaupt eine spontane völlige Genesung vorkommt, ist bereits von den älteren Beobachtern vielfach (CURTIS, HAUBNER, BOULEY[57], JOHNE[205], DEBRADE usw.) bejahend beantwortet worden. Unter gewissen klimatischen Verhältnissen, z. B. in Aegypten (MEYRICK) und in Südrußland (SEMMER[468]) scheint der Ausgang des chronischen Rotzes der Pferde in Heilung sogar ein nicht eben seltenes Vorkommnis zu sein. Häufig genug wird ferner von erfolgreicher therapeutischer Bekämpfung der Krankheit gemeldet; so verdient unter anderem die Aussage NEIMANNS Beachtung, dem es bei 16 nachgewiesenermaßen rotzkranken Pferden durch geeignete Behandlung gelungen ist, vollständige (experimentell konstatierte) Wiederherstellung zu erzielen. Seit der diagnostischen Anwendung des Malleïns mehrt sich beständig die Zahl derartiger Mitteilungen (NOCARD[335, 336, 337, 342]). Wenn somit die Möglichkeit einer Genesung im Sinne einer vollkommenen Befreiung des Organismus vom Rotzkontagium nicht in Abrede gestellt werden kann, so ist dennoch bei der Beurteilung jedes einzelnen Falles größte Vorsicht geboten. Da die Rotzbacillen jahrelang, in alten Herden „eingekapselt“, ihre Lebensfähigkeit und Virulenz erhalten können, um gegebenen Falles ein Rezidiv zu verursachen, so können auch das Verschwinden der klinischen Symptome und der negative Ausfall experimenteller diagnostischer Prüfungen den Ausgang in völlige Heilung nur vorspiegeln, während

tatsächlich der Organismus nach wie vor Träger der Infektionskeime bleibt.

Es fragt sich nunmehr, wie sich der Organismus der von Rotz genesenen Individuen einer neuen Rotzinfektion gegenüber verhält? In der entschiedensten Weise wider die Existenz einer erworbenen Immunität gegen Rotz hat sich Nocard[340] ausgesprochen, und zwar nachdem er sich überzeugt hatte, daß drei jahrelang in seiner Beobachtung befindliche Pferde, welche an occultem Rotz gelitten hatten und darauf völlig genesen waren, sich von neuem per os mit Rotz infizieren ließen, ohne auch nur eine Steigerung ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit an den Tag zu legen. Hiermit bestätigte er experimentell die bereits 1843 auf Grund klinischer Erfahrungen von Bouley[56] aufgestellte Lehre.

Wenn ein Individuum nach einmaligem Ueberstehen einer Rotzinfektion auch keine dauernde Immunität acquiriert, so dürfen wir doch nicht die Möglichkeit von der Hand weisen, daß seine Empfänglichkeit gegen das Malleusvirus unter Umständen für eine kurze Zeit und bis zu einem gewissen Grade abgestumpft werden kann. Offenbar sind in diesem Sinne die Resultate zu deuten, welche Cadéac & Malet[72] sowie Noniewicz[344] bei ihren Reïnokulationsversuchen an von Rotz genesenen Pferden erhielten; insofern als die späteren Impfungen nur schwer hafteten und leicht verliefen. Auch Lissitzyn glaubt bei einem Kater, welcher, $3^1/_2$ Monate nach überstandenem Impfrotz von neuem infiziert, bedeutend später als das Kontrolltier zugrunde ging, eine gewisse Steigerung der Resistenz konstatieren zu müssen.

2. **Impfung mit Rotzvirus.** Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche der verschiedenen Forscher haben die widersprechendsten Resultate ergeben. Da es nicht möglich ist, hier auf eine genaue Kritik derselben einzugehen, begnügen wir uns mit dem Hinweis auf die drei wichtigsten Faktoren, welchen ein Scheinerfolg im Sinne künstlich erzeugter Immunität zur Last gelegt werden muß. Es sind dies: ungenügende Virulenz des zur Kontrollinfektion benutzten Materiales, nicht sicher zum Ziele führende Infektionsmethode, zu kurzer Zeitintervall zwischen der präsumptiven Schutzimpfung und der Kontrollinfektion.

An dieser Stelle dürfte es angezeigt sein, einige Bemerkungen über die **Virulenzschwankungen des Rotzcontagiums** einzuschalten.

a) Eine Abschwächung der Virulenz tritt beim Bac. mallei wie bei der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen infolge von andauernder Züchtung auf künstlichen Nährmedien ein, wovon sich Kitt[214] schon 1885 überzeugen konnte. Auch in alten Kulturen ursprünglich vollkräftiger Bacillen findet, wie wir früher erwähnt haben, ein Sinken der Virulenz statt.

Ueber die Wirkung einiger chemischer Agentien ist folgendes bekannt. Schwefligsaures Natron vernichtet nach Cadéac & Malet[73] selbst nach stundenlanger Einwirkung nicht die Virulenz des Rotzcontagiums, setzt sie aber herab, so daß die Inkubationsperiode für Meerschweinchen um mehr als das Dreifache verlängert wird, die Krankheit sich viel langsamer entwickelt und die Symptome weniger manifest sind. Cadéac & Malet vermuteten hierin ein Mittel zur Attenuation des Virus entdeckt zu haben. — Mozarsky unterwarf Rotzkulturen der Einwirkung natürlichen Magensaftes; hatte dieselbe 9 Stunden gedauert, so töteten die Kulturen Katzen in 12 Tagen, nach 24-stündiger Einwirkung aber erst in $1^1/_2$ Monaten. — Bonome & Vivaldi[49] sahen durch minimale Zusätze von Kadaverin oder Neurin die Virulenz von Bouillonkulturen des Bac. mallei zurückgehen; um den gleichen Effekt

durch Thymusdrüsenextrakt zu erzielen, mußten sie, vor Anlegung der zur Prüfung bestimmten Kulturen, die Nährbouillon zur Hälfte mit dem Extrakt versetzen. Levy, Blumenthal & Marxer[266] teilen mit, in der weiter oben angegebenen Weise durch Schütteln mit Glyzerin- oder Harnstofflösungen eine Abschwächung der Virulenz der Rotzbacillen erreicht zu haben. — Semmer[470] gibt an, daß die Rotzbakterien durch längeren Kontakt mit Blutserum von rotzimmunen Pferden oder mit Rinderserum geschwächt werden. Wahrscheinlich handelt es sich hier um dieselbe Erscheinung, welche Kleine durch Rindergalle hervorrief: es werden eben nicht alle Bakterien abgetötet, und die Zahl der übrigbleibenden ist zu gering, um eine Infektion zustande zu bringen; somit käme die Wirkung der genannten Substanzen einer Verdünnung gleich. — Endlich hat Oskolkoff den experimentellen Beweis für die selbstverständliche Tatsache erbracht, daß das Malleïn keinen Einfluß auf die Virulenz des Rotzbacillus ausübt.

Von einer Virulenzherabsetzung durch Erwärmen auf 55° spricht Borowsky. Rotzkulturen, welche 6—10 Minuten dieser Temperatur ausgesetzt waren, wurden von Katzen anstandslos vertragen; hatte die Erwärmung jedoch nur 5 Minuten gedauert, so fand Infektion statt. Auch hier dürfte wohl eher von schnellerer oder langsamerer Abtötung als von Virulenzschwankungen die Rede sein.

Die Passage durch den Organismus gewisser Tiere soll ebenfalls das Rotzvirus schwächen. So spricht Galtier[152] von einer Attenuation desselben für Esel nach wiederholter Verimpfung auf Hunde, und Balizky nimmt an, daß im Organismus der Hunde überhaupt eine Schwächung des Virus stattfindet, sobald es sich länger als 2 Monate darin aufgehalten hat. Die Beobachtung, auf Grund deren v. Chelchowsky[84] eine ähnliche Bedeutung dem Wolf zuschreibt, ist unzulänglich. — Nach Sacharoff[424] wird der Rotz nach fortgesetzter Passage durch Katzen weniger virulent für Pferde, nach Dediulin[111] sogar schon nach einmaliger Infektion von Katzen durch den Darmtractus. — Finger teilt mit, daß er den Bac. mallei im Unterhautzellgewebe weißer Mäuse noch 24 Stunden nach der Impfung keimfähig fand, daß aber seine Virulenz schon nach 16 Stunden geschwächt war. Derselbe Versuch an immunisierten Kaninchen ergab nach 48 Stunden bedeutende Herabsetzung der Virulenz, während sich die Keimfähigkeit 76 Stunden lang erhielt. — Nach den Angaben von Nicolle[321] setzt Passage durch den Meerschweinchenorganismus die Virulenz der Rotzbacillen für Kaninchen herab.

Fraglos existiert eine ganze Reihe von Faktoren, welche imstande sind, die Virulenz der Rotzbacillen zu verringern, ohne sie ganz aufzuheben. Jedoch ist bisher kein einziges Mittel bekannt, um eine dauernde Mitigation des Rotzvirus zu erlangen.

b) Zur Steigerung der Virulenz ist vielfach die Tierpassage versucht worden. Sacharoff[424] gibt an, durch Ueberimpfung von Katze auf Katze die Virulenz des Rotzes für diese Tierart verstärkt zu haben; desgleichen Malzeff[284]. — Um die Virulenz rasch zu steigern, empfiehlt Prettner[380] Durchführung durch Meerschweinchen; und zwar soll man das Material zum Weiterimpfen den Hodenschwellungen am 2. Tage nach der Infektion entnehmen, noch bevor es zur deutlichen Eiterbildung gekommen ist. Auch Tröster[514] ist der Ansicht, daß durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Rotzes wenigstens für Meerschweinchen erhöht wird. — Von der Passage durch Zieselmäuse meldet Gamaleïa eine derartige Exaltation des Rotzvirus, daß es nicht nur bei Zieselmäusen selbst, sondern auch bei den relativ wenig empfänglichen Kaninchen die septikämische Form hervorruft. Auch fortgesetzte Passage durch Feldmäuse hebt nach Foth[139] die Virulenz des Rotzes so, daß diese Tiere nach subkutaner Infektion in 48—60 Stunden unter dem Bilde einer Septikämie ohne jede Lokalaffektion zugrunde gehen. Endlich erzielte Nocard[342] ganz analoge Resultate durch intravenöse Ueberimpfung von Kaninchen auf Kaninchen, desgleichen Morax & Nicolle[321] durch Passage an weißen Mäusen. — Turro exaltierte die Virulenz seiner Rotzkulturen dadurch, daß er sie wiederholt durch den Meerschweinchenkörper führte, und zwar im Gemisch mit einem Toxin, welches er durch Auflösen von Rotzbacillen in 0,5-proz. NaOH-Lösung darstellte. Schon nach der zweiten Passage töteten seine Kulturen an sich die Meerschweinchen in 8 Tagen statt in 25—30 Tagen, und im Gemisch mit dem Toxin riefen sie bei ihnen schließlich eine in 16—20 Stunden letal verlaufende Septikämie hervor, wie sie Gamaleïa bei Zieselmäusen erzielt hat.

Die Tatsache, daß wiederholte Impfungen mit Rotzvirus in Gestalt von Eiter oder Nasensekret die ursprüngliche Empfänglichkeit der Tiere vorübergehend herabdrücken können, war schon zu jener Zeit bekannt, als man noch zu diagnostischen Zwecken die sogenannte Autoinokulation oder Malleosation an rotzkranken Pferden ausführte. Es ergaben hierbei, wie TSCHERNING & BAGGE, ST. CYR u. a. ausdrücklich hervorhoben, die nachfolgenden Impfungen häufig nur abortive Prozesse auf der Haut resp. Schleimhaut oder blieben wohl auch ganz resultatlos, ohne daß von einer dauernden Immunität der betreffenden Pferde die Rede sein konnte. Ganz analoge Beobachtungen liegen auch über wiederholte Hautimpfungen bei Hunden (GALTIER[152], SERZALOFF) und Kaninchen (FINGER) vor. Von besonderem Interesse sind die folgenden Versuche von STRAUS[493]. Er fand, daß Hunde nach intravenöser Injektion von Rotzkulturen nicht immer zugrunde gingen, und zwar wenn die eingespritzte Kulturmenge recht klein gewählt war. Solche am Leben gebliebene Hunde vertrugen späterhin immer größere und schließlich „formidable" Dosen — indessen nur bei Einführung in die Blutbahn; denn bei nachfolgender Impfung an der Stirnhaut bekamen sie doch die bekannten lokalen Geschwüre. Auch SACHAROFF[425] teilt eine ähnliche Beobachtung mit: Ferkel, welche nach einer ersten subkutanen Infektion am Leben geblieben waren, überstanden auch eine zweite Ansteckung unter die Haut, fielen aber in 4—5 Tagen an Rotz, wenn ihnen die Kultur in die vordere Augenkammer appliziert wurde. Endlich hat NICOLLE bei einem geringen Prozentsatz seiner Meerschweinchen, denen er subletale Dosen von Rotzbacillen in der mannigfachsten Weise (subkutan, intraperitoneal, intrapleural etc.) applizierte, eine Resistenzerhöhung und, abhängig von der Infektionsmethode, sogar völlige Widerstandsfähigkeit gegen tödliche Dosen beobachtet.

Ueber Immunisation mit abgeschwächtem Virus sind aus früherer Zeit die Angaben von SACHAROFF[424, 425] bekannt. Drei Füllen wurden subkutan mit Rotzkulturen geimpft, welche durch Katzenpassage abgeschwächt sein sollten, und, als zweien derselben nach völliger Wiederherstellung virulente Kulturen (vom Pferde) unter die Haut gespritzt wurden, entstanden nur schnell heilende lokale Prozesse. LEVY, BLUMENTHAL & MARXER[266] berichteten sodann über Immunisation von Meerschweinchen vermittels Rotzbacillen, welche sie durch Schütteln mit Glyzerin (siehe oben) abgeschwächt hatten. Neuerdings hat nun KONEFF durch jahrelang fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden abgeschwächte Rotzkulturen dargestellt und zur Schutzimpfung verwendet. Er bezeichnet als erste Vaccine die auf Agar, als zweite Vaccine die auf Kartoffeln unterhaltenen Kulturen. Die Haltbarkeit der auf diese Weise erzielten Mitigation ist noch nicht erwiesen, ebensowenig die Unschädlichkeit und Schutzkraft dieser Vaccinen.

3. **Toxine.** Rotztoxine verschiedener Darstellung sind wiederholt zu Immunisierungszwecken versucht worden.

Das Toxin der Rotzbacillen gehört zu den endobakteriellen Giften; es wird nicht von den lebenden Zellen ausgeschieden, sondern erst nach deren Untergang an die Umgebung abgegeben. Gegen hohe Temperaturen ist dasselbe resistent. Aus diesen beiden Gründen brauchen wir auch im folgenden keinen Unterschied darin zu machen, ob die zu beschreibenden Versuche mit Filtraten mazerierter Rotzbacillen oder mit abgetöteten Bakterienleibern ausgeführt worden sind. — Zwischen der Virulenz der Rotzbacillen und ihrer Toxizität scheint kein Paralle-

lismus zu bestehen. — Im allgemeinen gehört das Rotztoxin nicht zu den starken Giften. Zwar vermag es bei kleinen Laboratoriumstieren, in sehr konzentrierter Form angewandt*), den Tod herbeizuführen und, in massiven Dosen (20—30 ccm Rohmalleïn) direkt ins Blut gespritzt, selbst gesunde Pferde unter Erscheinungen von beschleunigter Herztätigkeit, Atembeschwerden, Schweißausbruch zu töten (HUTYRA & MAREK); für gewöhnlich hat es aber nur Erhöhung der Körpertemperatur und Pulsbeschleunigung (der nach GUINARD & ARTAUD eine Verlangsamung vorausgeht) zur Folge; eventuell gesellen sich hierzu in schwereren Fällen: allgemeine Niedergeschlagenheit, Krämpfe, Lähmungen, Stauungserscheinungen (FINGER, BABES [19]). Lokale Veränderungen an der Injektionsstelle bleiben bei normalen Individuen meist gänzlich aus oder bestehen höchstens in unbedeutender und kurzandauernder ödematöser Schwellung. Geringe Dosen des Giftes werden von gesunden Tieren ohne jegliche krankhafte Erscheinungen vertragen. — Eine Abstumpfung gegen steigende Rotztoxinmengen kommt nicht selten zustande; andererseits gelingt es aber auch bei geeigneter Versuchsanordnung, die natürliche Empfindlichkeit gegen das Toxin zu erhöhen, wie WLADIMIROFF [554] 1895 (vor der Lehre von der Anaphylaxie) empirisch und NICOLLE 10 Jahre später systematisch festgestellt hat.

GALTIER [157] hat gezeigt, daß auf chemischem Wege, und zwar durch Terpentin abgetötete Rotzbacillen bei Meerschweinchen keinen immunisierenden Effekt haben. MARXER dagegen berichtet über erfolgreiche Immunisation von Meerschweinchen und Pferden mit Hilfe eines auf chemischem Wege gewonnenen, von ihm als „Farase" bezeichneten und unter dieser Marke verbreiteten Impfstoffes: Rotzbacillen werden nach dem weiter oben bereits beschreibenen Verfahren von LEVY, BLUMENTHAL & MARXER durch Schütteln mit 10-proz. Harnstofflösung getötet und sodann mitsamt dem Harnstoff eingetrocknet (Bacillenpulver), oder aber es wird nach scharfem Abzentrifugieren der Bacillen nur die klare Flüssigkeit abgedampft (Extraktpulver). Von diesen beiden „Harnstoffimmunpulvern" kommt als Farase offenbar nur das Bacillenpulver in Betracht, und ist in der Praxis nach MARXERS Empfehlung zur Immunisation von Pferden „in Zwischenräumen von etwa 3 Wochen zuerst 100 mg, dann 200 bis 250 mg des Immunpulvers unter die Haut zu spritzen." „Die Immunität hält mindestens 1 Jahr an."

Von 6 Meerschweinchen, denen KLEPZOFF durch Trocknen bei 36—38° getötete Rotzkulturen wiederholt subkutan injiziert hatte, waren 4 nicht resistenter gegen eine nachfolgende Infektion geworden, eins der Tiere ging verspätet (erst nach 3 Monaten) an Rotz zugrunde, und das letzte genas, nachdem es schwer an den Folgen der Kontrollimpfung gelitten.

Immunisierungsversuche mit Rotzkulturen, welche durch Erwärmen auf 60 resp. 62° getötet waren, haben KLEINE und SADOWSKY angestellt. Ersterer arbeitete mit Meerschweinchen und erzielte ausschließlich negative Resultate. Letzterer verwandte vier Katzen, von denen nur eine die Kontrollimpfung überstand, sowie ein Füllen, welches sukzessive 15—20—30 ccm der erwärmt gewesenen Bouillonkultur subkutan eingeführt erhielt und, 20 Tage nach der letzten Ein-

*) NICOLLE hat die Toxizität abgetöteter Rotzbacillen durch Einführung in die Bauchhöhle von Meerschweinchen geprüft. Die Dosis letalis durch Hitze getöteter Bacillen betrug 0,05 (feucht gewogen), wobei der angewandte Hitzegrad (55—100°) ohne Bedeutung war, während bei Abtötung durch Alkohol-Aether oder Chloroform die Dosis letalis auf 0,1, durch Ammoniak sogar auf 0,75 stieg. ZURKAN fand einen Schüttelextrakt, den er aus lebenden Rotzbacillen in 0,85-proz. NaCl-Lösung mit 5 Proz. Glyzerin gewann und mit dem wenig passenden Namen „Malleoaggressin" belegte, für Meerschweinchen, intraperitoneal eingeführt, schon in der Dosis 0,6 ccm tödlich.

spritzung infiziert, keine Rotzsymptome erkennen ließ. Eine spätere Nachprüfung der Immunität dieses Tieres hat offenbar nicht stattgefunden.

Auch bei höheren Temperaturen abgetötete Rotzbacillen sind nicht imstande, die natürliche Empfänglichkeit der Tiere zu tilgen. So sah Finger bei Kaninchen, denen er sterilisierte Kulturen intravenös injiziert hatte, Impfungen mit virulentem Material nur dann abortiv verlaufen, wenn sie gleichzeitig oder bald nach der präventiven Injektion stattfanden, während sie 3—6 Wochen später intensive örtliche Reaktion und tödliche Allgemeinerkrankung zur Folge hatten. Die analogen Versuche Sacharoffs[427] an Katzen, Pferden, Kaninchen und Meerschweinchen ergaben ebensowenig günstige Resultate.

Der letztgenannte Forscher experimentierte in der gleichen Richtung auch mit dem Filtrat von Rotzkulturen, ohne jedoch bessere Erfolge dabei zu erzielen, was in vollem Einklange mit den Erfahrungen steht, welche über das verbreitetste Rotztoxin, das Malleïn, vorliegen. Zwar ist in den neunziger Jahren — offenbar unter dem Einflusse der Tuberkulinbewegung — mehrfach (Helmann, Babes[18], Semmer u. a.) die Ansicht ausgesprochen worden, daß das Malleïn für Pferde immunisierende und heilende Wirkung besitzt; jedoch ist dem sofort von anderer Seite (Nocard[342], Bonome & Vivaldi[50], Schindelka[443] u. a.) entgegengetreten worden. Zur Beurteilung dieser Frage möge folgendes Beispiel dienen. Semmer[470] teilte mit, daß er zu Immunisationszwecken bei Pferden, mit kleinen Gaben beginnend, die subkutane Malleïndosis bis auf 100 ccm gesteigert habe. Nach Beibringung von ca. 500 ccm in 4—8 Monaten konnten die so behandelten Pferde mit den virulentesten Kulturen geimpft werden, ohne jemals an Rotz zu erkranken. Diese Beobachtung ist so weit ganz richtig; als wir jedoch eines dieser Pferde späterhin mit dem rotzigen Nasenausfluß eines anderen Pferdes fütterten, sahen wir bei ihm den floridesten Rotz entstehen. Den gleichen Wert dürften wohl auch die positiven Immunisierungsergebnisse von Babes[18] an Meerschweinchen haben, sowie die Resistenzsteigerung, welche Bonome & Vivaldi[50] durch Malleïn bei dieser Tierart erzielt zu haben mitteilen. An Katzen sind alle derartigen Versuche (Semmer[467], Borowsky, Oskolkoff) fehlgeschlagen. Auch Nicolle & Frouin haben mit einem Alkoholpräzipitat aus einer Auflösung von Rotzbacillen durch Aminbasen bei Meerschweinchen keinen immunisierenden Effekt erzielen können.

Ein eigenartiges Toxin hat Bonome 1894 dargestellt, indem er Rotzbacillen 15 Tage lang in Rinderblutserum hielt, welches er darauf filtrierte. Dieses Verfahren ist offenbar der Vorläufer einer später von Besredka zur Gewinnung von Endotoxinen angegebenen Methode. Das Filtrat soll in den Versuchen von Bonome[47] an rotzinfizierten Meerschweinchen Heilwirkung gezeigt haben.

4. **Spezifisches Serum.** Die ersten serotherapeutischen Versuche beim Rotz stammen von Semmer[467], welcher an Katzen und Meerschweinchen die Wirkung des Serums von mit Malleïn „immunisierten" Pferden prüfte, freilich ohne etwas damit zu erreichen. Nach ihm verwandten Hell & Toeper das Serum rotzkranker Pferde zu Schutz- und Heilzwecken, angeblich mit Erfolg besonders in den Anfangsstadien. Ihre Heildosis, welche sie den Pferden wiederholt (2—3mal) subkutan einspritzten, betrug 100 ccm. Im Gegensatz hierzu

fand Koneff, daß das Serum von Pferden, an denen er in mannigfachster Weise Hyperimmunisationsversuche gemacht hatte, nicht nur keine schützenden, sondern sogar aggressive Eigenschaften besaß. — Babes, Rigler & Podasca behaupten, daß mit wachsenden Dosen von Mallein, Morvin und abgetöteten Rotzkulturen behandelte Tiere, insonderheit Esel, ein Serum liefern, welches eine präventive Wirkung besitzt und auch den schon ausgebrochenen Rotz der Meerschweinchen zur Heilung bringt. Desgleichen gibt Dediulin[110] an, daß das Serum eines Ziegenbockes, welcher mit Mallein und toten Rotzkulturen intraperitoneal immunisiert war, Heilwirkung zeigte. Dahingegen ist nach Kleine das Serum gegen Rotz vorbehandelter Ziegen, trotz hochagglutinierender Eigenschaften (1:20000), nicht imstande, Meerschweinchen gegen Malleusinfektion zu schützen; und auch Nicolle[321] fand das Serum einer Ziege, die 4,0 Rotzkultur injiziert erhalten hatte, „dépourvu de toute efficacité". Nicht anders stand es in den Versuchen von Nicolle um das Serum von immunisierten Meerschweinchen.

Mehrfach sind Versuche gemacht worden, Rinder, die ja von Natur gegen Malleus immun sind, zur Serumpräparation zu benutzen. Jewseïenko verwandte das Serum eines dreimonatlichen Ochskalbes, welches er durch subkutane Malleïninjektionen (in Summa 20 ccm) vorbehandelt hatte, bei einem Pferde mit Nasen- und Lungenrotz. In $2^1/_2$ Monaten soll infolge der Behandlung Heilung eingetreten sein. Nocard[342] dagegen teilt mit: „Zwei Kühe, von denen die eine in 5 Monaten gegen 300 ccm Rohmallein, die andere wiederholte Injektionen von durch Hitze getöteten Bacillen erhalten hatte, lieferten ein Serum, welches jeglicher kurativen oder präventiven Wirkung gegenüber dem Meerschweinchenrotz bar war." Dasselbe berichten Aruch & Petrini von dem Serum eines Kalbes, dem sie zuvor Rotzkulturen intravenös beigebracht hatten.

Die gleichfalls von Natur gegen Rotz refraktären Vögel sind offenbar ebensowenig zur Heilserumproduktion befähigt. Nicolle[321] injizierte einem Huhn mehrfach lebende Rotzbacillen in die Bauchhöhle, und zwar insgesamt 36 Agarkulturen (ca. 1,62 g Bakterienmasse). Das Serum dieses Tieres zeigte jedoch keinerlei Schutzwirkung.

5. **Heterogene Substanzen.** Schon 1807 stellte Viborg[534] einen Versuch an, bei dem er sich überzeugte, daß Kuhpockenimpfung Pferde nicht vor Rotzinfektion schützt. Trotzdem hat noch neuerdings Borowsky in der Pockenlymphe einen Antagonisten des Rotzes gesucht, — selbstverständlich vergebens.

Die spezifische Wirkung, welche Bonome & Vivaldi[49] dem Kadaverin und dem Thymusdrüsenextrakt zuzuschreiben geneigt sind, ist höchst fragwürdig, denn ihre Immunisierungsversuche an Katzen und Meerschweinchen haben nur negative Resultate ergeben; aber auch der therapeutische Wert der genannten Substanzen ist, wenn überhaupt vorhanden, offenbar ein minimaler.

Auch der Brown-Séquardsche Hodenextrakt, mit dem Uspensky von 4 rotzigen Meerschweinchen 2 geheilt zu haben angibt, ist nach übereinstimmender Aussage von Sacharoff[428], Dietz und Lawrinowitsch kein Schutzmittel gegen den Rotz.

Der Umstand, daß Rinder gegen Rotzinfektion unempfindlich sind, brachte Malzeff[286] auf den Gedanken, defibriniertes Rinderblut zur Immunisation von Füllen zu verwenden. Drei derselben, welchen er 250—270 ccm transfundiert hatte, überstanden eine darauffolgende Rotzinfektion, während zwei andere mit größeren Blutmengen vorbehandelte Füllen in 14—18 Tagen der Ansteckung erlagen. Chenot & Picq berichten, bei Meerschweinchen durch Rinderserum, vor und nach der Rotzinfektion appliziert, in $^7/_{10}$ der Fälle eine Heilung erzielt zu haben, welche jedoch keine Immunität für die Folgezeit zurückließ. Im Gegensatz hierzu fanden Semmer[467], Nocard[342], Kleine das

Rinderserum vollkommen wirkungslos, desgleichen Aruch & Petrini den Extrakt aus den Lymphdrüsen eines gesunden Kalbes.

Auch das Ziegenserum ist ohne Einfluß auf den Gang der Rotzinfektion (Nocard [342]).

Nicolle [322] berichtet von Versuchen an Meerschweinchen, denen er Rotzvirus im Gemisch mit normalem Serum verschiedener Tierarten subkutan injizierte. Dieser Eingriff hatte häufig nicht nur eine in Heilung ausgehende Erkrankung, sondern auch eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere zur Folge. Hierbei erwies sich das Kaninchenserum als das wirksamste, schwächer war das Serum von Meerschweinchen, dann folgte dasjenige von Rind und von Hund und zu allerletzt das Pferdeserum. Im Gegensatz hierzu rief die intraperitoneale Einführung solcher Gemische eine schwerere Infektion hervor, als das Virus für sich allein. Präventive Einspritzung normaler Sera in die Bauchhöhle schützte bisweilen gegen schwache intraperitoneale, nicht aber gegen subkutane Infektion.

Intraperitoneale Injektion von Staphylokokken (Panisset) oder Subtilissporen (Nicolle) soll bei Meerschweinchen eine gleichzeitig oder nachträglich ausgeführte Rotzinfektion vereiteln, ohne jedoch Immunität zu hinterlassen.

Eine Abschwächung der natürlichen Widerstandsfähigkeit hat Leo bei weißen Mäusen nach Fütterung mit Phloridzin konstatiert, welche bei diesen Tieren zur Entstehung von Zuckerharn führt. Von 49 diabetischen Mäusen gingen 47 an Rotz zugrunde, während 48 Kontrollmäuse sämtlich der Infektion widerstanden.

IX. Die experimentelle Rotzdiagnose.

Entsprechend dem Rahmen dieses Handbuches können wir auf eine Erörterung der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnose des Rotzes nicht näher eingehen, sondern haben uns auf den experimentellen Teil der Frage zu beschränken. Letzterem kommt eine um so größere Bedeutung zu, als das rechtzeitige Erkennen der Krankheit am Lebenden und ebenso die Beurteilung der Befunde auf dem Sektionstische sehr häufig mit den allergrößten Schwierigkeiten verbunden ist.

Es kommen dann zunächst die üblichen Bestimmungsmethoden in Betracht, welche uns die Bakteriologie und das Tierexperiment an die Hand geben. Jedoch auch diese können am Lebenden nicht immer Anwendung finden, da der Rotz, besonders bei Pferden, überaus häufig occult verläuft, und es somit unmöglich ist, das erforderliche Material zu Aussaaten oder Kontrollimpfungen zu beschaffen. In solchen Fällen bleiben uns als Hilfsmittel nur die allergetischen und serodiagnostischen Prüfungsmethoden übrig.

A. Bakteriologische Diagnose.

Die Beschaffung geeigneten Materiales zur bakteriologischen Untersuchung ist selbst bei manifestem Rotz nicht immer leicht. Wenn Eiter aus uneröffneten Abszessen oder Pusteln zur Verfügung steht, so kann man freilich fast mit Sicherheit darauf rechnen, den Bacillus mallei von vornherein in Reinkultur auf den Aussaaten zu erhalten. Meistens ist man jedoch genötigt, sich mit unreinem Materiale aus offenen Geschwüren oder mit Nasensekret zu begnügen. In diesen Fällen ist die Beimengung heterogener schnellwachsender Mikroben oft so groß, daß selbst das Plattenverfahren nicht sicher zum Ziele führt, und man sich daher nicht auf die Aussaaten allein verlassen darf, sondern zugleich zu dem Tierversuch greifen muß.

Bei rotzverdächtigen Pferden gibt es noch einen besonderen Ausweg, zu brauchbarem Untersuchungsmaterial zu gelangen. Der Umstand, daß bei ihnen bisweilen geschwollene Kehlgangsdrüsen das einzige greifbare Symptom darstellen, hat schon in der vorbakteriologischen Zeit Haubner, Bollinger[44] und Gordejeff auf den Gedanken gebracht, diese Drüsen zwecks anatomischer und mikroskopischer Untersuchung zu exstirpieren. Späterhin ist die Exstirpation mit nachfolgender Aussaat ihres Inhaltes auf Kartoffel von Rieck, Rudenko, v. Chelchowsky[83] u. a. als besondere diagnostische Methode geübt worden. Rudenko geht in der Anpreisung dieses Verfahrens entschieden zu weit, wenn er behauptet, daß bei allen Formen des Rotzes*) durch Anlegen von Kartoffelkulturen sogar aus anscheinend unveränderten Kehlgangsdrüsen die Diagnose gestellt werden kann; denn die alte Regel, daß überhaupt einem negativen Ergebnisse keine entscheidende Bedeutung zukommt, ist für den gegebenen Fall durch die Arbeiten von Malzeff[284], Nocard[328], Salmon bestätigt worden, welche bei notorisch rotzkranken Pferden auf diesem Wege den Bac. mallei nicht kultivieren konnten. Immerhin kann die Exstirpation der vergrößerten submaxillaren Lymphdrüsen unter Umständen, wie Violet, Lahne u. a. gezeigt haben, gute Dienste leisten, besonders wenn das so gewonnene Material auf empfängliche Tiere verimpft wird.

Obgleich am Kadaver die bakteriologische Diagnose der etwa zweifelhaften pathologischen Veränderungen im allgemeinen leicht auszuführen ist, so kann sie doch unter Umständen überaus schwierig sein und sogar völlig versagen. Handelt es sich z. B. um sehr junge translucide Lungenknötchen (des Pferdes), so muß man eine große Anzahl derselben sorgfältig verrieben zur Aussaat benutzen, denn, wie Nocard[335] gezeigt hat, können unter Umständen aus 20 solcher Knötchen nicht mehr als 7 Kolonieen auf den Nährböden angehen. Das gleiche gilt von alten in Heilung übergehenden Rotzherden. Deshalb muß auch hier der Tierversuch mit der bakteriologischen Untersuchung Hand in Hand gehen.

Was den Nachweis der Rotzbacillen im zirkulierenden Blut anbetrifft, so haben wir bereits früher darauf hingewiesen, daß derselbe nur dann mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden kann, wenn eine floride Rotzbakteriämie besteht. Eine solche kommt, wie weiter oben angegeben, in der Tat häufig bei gewissen Impftieren, z. B. Katzen, Feldmäusen, seltener bei Meerschweinchen, Kaninchen zur Beobachtung. Beim Menschen ist es einige Male gelungen, Rotzbacillen im Blute nachzuweisen (Wassilieff, Weichselbaum[544] u. a.), offenbar als gerade eine frische Dissemination dieselben vorübergehend in den Kreislauf geworfen hatte. Bei Pferden gehört die dauernde Anwesenheit von Rotzbacillen im Blut selbst bei akutem Verlauf der Krankheit zu den allergrößten Seltenheiten. Völlig haltlos ist die Behauptung Noniewicz'[346], daß bei rotzigen Pferden nach einer Malleïninjektion die Bacillen konstant im Blut auftreten und durch

*) In der Tat kann bei allen Formen des Rotzes gelegentlich einmal eine Einschwemmung von Rotzbacillen in die Blutbahn stattfinden, worauf eine Ablagerung der Keime im gesamten Lymphdrüsenapparat zustande kommt. Damit ist aber nicht gesagt, daß wir zu jeder Zeit und in jeder Lymphdrüse diese Keime lebend wiederfinden müssen, zumal wenn es sich um einen chronischen Verlauf der Krankheit handelt.

bloße Untersuchung von Ausstrichpräparaten nachgewiesen werden können. Wunderbarerweise hat diese „Nowiewiczsche Methode“ in Godsiazky sogar noch einen Vertreter gefunden, denn die von Dediulin[108] und in unserem Institut von Trofimoff ausgeführten exakten und mit Tierversuchen verbundenen Untersuchungen haben konstant nur negative Resultate ergeben.

Bezüglich der Kultivierungsmethoden können wir uns mit einem Hinweise auf die Ausführungen im Kapitel V (Rotzkulturen) begnügen und wollen nur nochmals hervorheben, daß die Kartoffel derjenige Nährboden ist, auf dem das Wachstum des Bac. mallei in der charakteristischsten Weise zustande kommt. Die zur Vermeidung bakteriologischer Irrtümer erforderlichen Vorsichtsmaßregeln sind gleichfalls bereits früher besprochen worden.

B. Diagnostische Impfungen.

Der Organismus empfänglicher Tiere ist oft ein feineres Reagens auf Rotz als das Kulturverfahren. Deshalb sollen bei der Diagnosenstellung Kontrollimpfungen niemals unterbleiben, wenn sie irgend ausführbar sind.

In bezug auf die Schwierigkeiten, mit denen die Beschaffung des erforderlichen Impfmaterials unter Umständen verknüpft sein kann, gilt im allgemeinen dasselbe, was wir soeben gelegentlich der bakteriologischen Diagnose gesagt haben. Wir wollen hier nur noch auf folgenden Umstand aufmerksam machen. Wenn bei der Sektion eines Pferdes, welches durch allergetische oder serodiagnostische Prüfung als rotzkrank bezeichnet war, keinerlei unzweifelhafte malleöse Veränderungen entdeckt werden können, so sind alle vergrößerten Lymphdrüsen, selbst wenn sie makroskopisch frei von Herderkrankungen erscheinen, zu Impfzwecken zu verwenden. Es ist uns auf diesem Wege mehrfach in solchen Fällen gelungen, noch Rotz bei den Kontrolltieren zu erzeugen, denen wir Teile von geschwollenen und succulenten Lymphdrüsen mit Kochsalzlösung verrieben injizierten. Es handelte sich hier vorwiegend um Bronchial- oder Submaxillardrüsen, ferner um die flachen Drüsen, welche unter der Serosa des Blind- oder Dickdarmes resp. am Rande des Aufhängebandes zu finden sind, endlich um die Inguinal- und Retroperitonealdrüsen. Ueber die Exstirpation von Lymphdrüsen am Lebenden war weiter oben die Rede. Der Vorschlag Degives[112], sich im Notfall durch Tracheotomie Schleim als Impfstoff zu verschaffen, dürfte kaum Befolger finden.

Falls aus irgendeinem Grunde durchaus das Blut auf Anwesenheit von Rotzbakterien geprüft werden soll, so muß man stets möglichst große Quantitäten davon auf einmal injizieren. — Um unreines Impfmaterial von heterogenen Krankheitserregern zu befreien, empfiehlt Galtier[158], dasselbe zeitweilig in Glyzerin einzulegen, worin das Rotzvirus 10—12, bisweilen sogar 17—18 Tage lang wirksam bleibt.

Den Infektionsmodus wird man je nach dem vorhandenen Impfmaterial wählen. Hat man keine Veranlassung, die Beimengung heterogener, insbesondere septischer Keime zu vermuten, so kann man sich der schnell zum Ziele führenden intraperitonealen Applikation

bedienen (die noch energischere intravenöse Einführung wird wegen der möglichen mechanischen Komplikationen wenig angewandt); handelt es sich aber um verunreinigtes Material, wie Eiter aus offenen Geschwüren oder Nasensekret, so ist die kutane oder subkutane Impfung geboten.

Die Schnelligkeit und Sicherheit des Impfresultates ist von hervorragender praktischer Bedeutung. Dieser Gesichtspunkt soll daher bei freistehender Wahl bestimmend sein für Impfmodus und Impfobjekt. Aus demselben Grunde wird man, wenn irgend möglich, sich nicht mit einem einzigen Kontrolltier begnügen, um nicht durch Zufälligkeiten die Diagnosenstellung hingehalten oder gar vereitelt zu sehen.

Von den vielen Tierarten, welche, wie wir oben gesehen haben, für Impfrotz empfänglich sind, wurden früher fast nur Pferde und Esel zu diagnostischen Zwecken benutzt; gegenwärtig dienen hierzu vorwiegend Meerschweinchen und Katzen, seltener Hunde; nur ausnahmsweise faute de mieux kommen die übrigen, meist der Nagerordnung angehörenden Tiere in Betracht.

Kontrollimpfungen an Pferden dürften jetzt wohl nur noch in den seltensten Fällen zur Anwendung kommen. Die früheren Experimentatoren führten sie in der Weise aus, daß sie das rotzverdächtige Material in künstliche Haut- oder Nasenschleimhautwunden einrieben, und sich meist mit der Konstatierung charakteristischer lokaler Veränderungen begnügten. — Von historischem Interesse ist ferner das früher geübte Verfahren der Autoïnokulation oder Malleosation, welches darin bestand, daß dem verdächtigen Pferde seine eigenen pathologischen Produkte (Eiter, Nasensekret) in gesunde Stellen der Haut resp. Schleimhaut eingeimpft wurden, wo sie örtliche Rotzerscheinungen erzeugen sollten.

Esel kommen auch jetzt noch zur Verwendung an Orten, wo sie billiger und leichter zu beschaffen sind als andere Impftiere. Da der Rotz bei ihnen meist sehr akut verläuft, so läßt sich mit ihrer Hilfe die Diagnose ziemlich schnell stellen. Jedoch darf man nicht vergessen, daß auch bei ihnen die Krankheit gelegentlich verspätet auftreten und schleppend verlaufen kann, wie unter anderen die Beobachtung von Degive[114] beweist (Erkrankung eines Esels erst 2 Monate nach der Impfung).

Männliche Meerschweinchen sind gegenwärtig das am meisten verbreitete Kontrolltier für Rotz, einerseits weil sie sich relativ resistent gegenüber zufälligen septischen Infektionen erweisen (was jedoch nicht zur intraperitonealen Applikation unreinen Materiales berechtigt, Galtier[156]), andererseits da bei ihnen fast konstant die sogen. „Strausssche Reaktion", das ist die weiter oben beschriebene, äußerlich wahrnehmbare Entzündung der Testikularhüllen, eintritt. In keinem Falle darf sich aber die Diagnose auf Feststellung dieses Symptomes beschränken, da dasselbe auch durch eine Reihe anderer Mikroben hervorgerufen werden kann. Unter letzteren hat die größte praktische Bedeutung der von Nocard[334] entdeckte, nach Gram färbbare Bacillus der ulzerösen Lymphangitis, einer den Hautrotz vortäuschenden Pferdekrankheit. Ferner ist bemerkenswert, daß Kutscher gerade aus dem Nasenschleim eines Pferdes neben dem Bac. malleï ein Stäbchen isoliert hat, welches gleichfalls die Strausssche

Reaktion gibt, aber nach Gram färbbar ist*). Deshalb ist stets eine ergänzende bakteriologische Untersuchung besonders des Skrotaleiters unerläßlich. Um die Schnelligkeit der Diagnosenstellung zu erhöhen, ist es ratsam, den natürlichen Ausgang der Kontrollimpfung nicht abzuwarten, sondern die infizierten Meerschweinchen nach 2—3 Tagen behufs weiterer Untersuchung zu töten. Falls hierbei Eiterbildung im Hodensack vermißt wird, oder wenn weibliche Exemplare zur Impfung benutzt werden mußten, so liefert gewöhnlich die Milz, eventuell auch das Herzblut, geeignetes Aussaatmaterial.

Die Kontrollimpfung auf Katzen ist, wie früher besprochen, von russischen Forschern (Lissitzyn, Malzeff[284], [285] usw.) vorgeschlagen und ausgebildet worden. Marie[292] bezeichnet daher als „russische beschleunigte Methode" folgendes in der Tat schnell zum Ziel führende Verfahren. Das rotzverdächtige Material wird mehreren Katzen, am besten jungen Tieren, subkutan (am Nacken) injiziert, worauf bereits nach 48 Stunden eine derselben getötet und ihre Milz resp. Leber zur Aussaat auf Kartoffeln verwendet wird. Günstigen Falles ist auf diese Weise die Diagnose schon in 4 Tagen sichergestellt. Sollte aber die erste Prüfung resultatlos verlaufen, so fährt man mit der Tötung der Versuchstiere fort, insofern sie noch nicht von selbst der Infektion erlegen sind (Godsiazky, Belitzer, Andrianopolit u. a.).

Die Verwendung von Hunden zu diagnostischen Zwecken ist besonders von Galtier[152] seit 1881 befürwortet worden. Die Impfung soll per scarificationem auf der Stirn der Tiere ausgeführt werden, wo darauf die leicht zu beobachtenden Rotzgeschwüre entstehen. In Anbetracht unserer früheren Ausführungen über die schwankende Empfänglichkeit der Hunde für Rotz müssen wir jedoch diese Tiere als durchaus unzuverlässiges Reagens bezeichnen. Neuerdings empfiehlt nun Galtier[156], die Hunde wenigstens zur „Reinigung" des Impfmateriales zu verwenden, bevor man damit Meerschweinchen intraperitoneal infiziert, denn in den Impfgeschwüren der Hunde soll eine derartige Reinigung zustande kommen. — Falls Hunde durchaus als Impfobjekt gewählt werden müssen, so wird man gut tun, mehrere junge Exemplare auf einmal zu infizieren; außerdem kann man nach Balizkys Vorgang das Experiment dadurch abzukürzen versuchen, daß man nach einigen Tagen mit der successiven Tötung der geimpften Tiere beginnt, um deren Organe bakteriologisch weiter zu untersuchen.

Von den übrigen Versuchstieren kommen nur noch wenige in Betracht. Kaninchen sind wenig geeignet, weil der Rotz bei ihnen

---

*) Ueber die anderen Bakterien, welche imstande sind, die Strausssche Reaktion vorzutäuschen geben Hutyra & Marek folgende Aufstellung: Preisz hat dies für den Bacillus der Pseudotuberkulose der Schafe nachgewiesen. Außerdem soll nach Baruchello auch der Bac. pyocyaneus zuweilen bei Meerschweinchen eine Periorchitis verursachen, nur tritt hier später kein geschwüriger Zerfall der Anschwellung ein, während Nicolas nach intraperitonealer Injektion eines aus dem Nasenausfluß eines Pferdes gezüchteten ovalen Bacillus nicht nur eine Periorchitis, sondern auch in den inneren Organen den rotzigen ähnliche Knötchen konstatierte. Endlich hat Lignières auch mit dem Aktinobacillus, Basset mit einem aus einem Falle von Pseudotuberkulose des Kaninchens gezüchteten kleinen gramnegativen Bacillus, Cagneto mit einem aus Eiterherden der Bauchorgane von Meerschweinchen gewonnenen Bakterium, Panisset & Loiseau mit dem Bacillus der Menschendiphtherie, Joly, Basset und Panisset mit Tuberkelbacillen eine exsudative Periorchitis bei Meerschweinchen erzeugt.

zu langsam verläuft. Freilich könnte man sich nach SACHAROFFS[425] Vorgang dadurch helfen, daß man die Tiere 5—7 Tage nach der Infektion zwecks weiterer Untersuchung tötet. Immerhin aber haftet dem Arbeiten mit Kaninchen eine große Unsicherheit an, weil ihre Empfänglichkeit für Rotz zu schwankend ist. — Feldmäuse, Zieselmäuse und Wühlratten sind zwar, wie wir gesehen haben, außerordentlich empfänglich für die Rotzinfektion. Jedoch sind sie einerseits nicht leicht zu beschaffen und andererseits wegen ihrer großen Empfindlichkeit gegen heterogene septische Keime zu Impfungen mit unreinem Material nicht wohl brauchbar (GRÜNWALD[174], KITT[218]).

C. Allergetische Prüfungsmethoden.

Lange bevor der Begriff der Allergie von v. PIRQUET fixiert und mit der systematischen Erforschung ihres Wesens begonnen worden war, hatte bekanntlich bereits eine auf empirischem Wege erworbene allergetische Prüfungsmethode in der Diagnostik der Tuberkulose und des Rotzes ausgebreitete praktische Anwendung gefunden. Die entsprechenden Antigene wurden den zu untersuchenden Individuen subkutan eingeführt. Erst seit 1907 gesellten sich für den Malleus hierzu die sogenannten Augen- und Hautreaktionen.

Bevor wir zur Besprechung der einzelnen allergetischen Prüfungsverfahren beim Rotz übergehen, erscheint es angezeigt, eine Charakteristik der hierbei verwendeten Antigene, der Malleïne, vorauszuschicken. Zu anderweitigen Zwecken benutzte Rotzantigene sollen entsprechenden Ortes näher beschrieben werden.

1. Malleïn.

Mit dem gemeinsamen Namen Malleïn wird eine Reihe von Präparaten bezeichnet, welche das in der einen oder in der anderen Weise dargestellte Antigen der Rotzbacillen enthalten. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich hierbei um toxische Substanzen, welche im Protoplasma der Bakterienzelle eingeschlossen sind und erst nach deren Untergange aus derselben ausgelaugt werden. Die Rotztoxine, insofern sie den wirksamen Bestand des Malleïns bilden, zeichnen sich im Gegensatz zur Mehrzahl der übrigen bakteriellen Antigene durch große Stabilität aus. Weder durch niedere Temperaturen (Gefrieren), noch auch durch starke Hitzewirkung (120° im Autoklaven) werden sie in ihren biologischen Eigenschaften geschädigt. In geeigneter Weise aufbewahrt, erhalten sie sich offenbar unbegrenzt lange unverändert. Für das trockene Präparat liegen in dieser Beziehung Erfahrungen über eine Periode von 12 Jahren (FOTH[140]), für das flüssige — von 9 Jahren (WLADIMIROFF) vor. Als einziges schädigendes Moment ist uns bisher nur die Einwirkung des Lichtes bekannt. Die diagnostische Bedeutung des Malleïns ist zuerst von HELMANN in St. Petersburg und von KALNING in Dorpat erkannt worden.

Darstellung des Malleïns. Die verschiedenen Methoden, welche zur Gewinnung des Rotzantigens für diagnostische Zwecke angewandt worden sind, lassen sich im allgemeinen in vier Typen einteilen, je nachdem das Endprodukt das Filtrat eines Bakterienextraktes, das Filtrat flüssiger Kulturen, das Präzipitat aus einem dieser Filtrate oder endlich die Aufschwemmung abgetöteter Bakterienleiber darstellt.

a) Filtrierte Bakterienextrakte waren es, mit denen sowohl Helmann als auch Kalning ihre ersten Versuche ausführten. Sie beide, sowie die Mehrzahl ihrer Nachahmer entnahmen die Bakterien jungen Kartoffelkulturen und verrieben sie in glyzerinhaltigem Wasser, um sie dann, nach längerer oder kürzerer Extraktion bei mäßigen Temperaturen, durch Hitze abzutöten und zu filtrieren. Der Glyzerinzusatz ist kein unbedingtes Erfordernis, denn Kalning, Kresling[236] und Malzeff[287] arbeiteten auch mit reinem Wasser. Ersterer nahm außerdem die Mazeration der Bakterien erst nach Abtötung im Autoklaven vor. Sacharoff[426] filtrierte unter anderem auch die Bakterienaufschwemmungen, ohne sie zuvor sterilisiert zu haben. Auf den Vorzug aller dieser Präparate, daß sie nämlich (abgesehen vom Glyzerin) keine fremden Beimengungen enthielten, verzichetete Preusse[383] und nach dessen Muster Stepanoff, indem sie alte, dunkel und hart gewordene Kulturen mitsamt der Kartoffelscheibe der Mazeration unterwarfen. Das Malleïn, welches eine Zeitlang vom Veterinärinstitut zu Charkoff[563] ausging, wurde auch auf dem letztgenannten Wege, aber aus jungen (4-tägigen) Kartoffelkulturen gewonnen. — Dieser Typus der Malleïnbereitung ist für die Massenproduktion wegen seiner Mühsamkeit wenig geeignet und daher von den meisten aufgegeben worden.

b) Filtrierte Bouillonkulturen sind zuerst von Roux & Nocard[329] als Malleïn verwendet worden und bilden gegenwärtig fast ausschließlich das Ausgangsmaterial für dessen Darstellung. Um üppiges Wachstum zu erzielen, erhält die Bouillon einen Zusatz von 4—5 Proz. Glyzerin. Irgendwelche Vorzüge der Pferdefleischbouillon (Gutzeit) vor der üblichen Rindfleischbrühe haben wir ebensowenig wie Foth[137] konstatieren können. Was die Züchtungsdauer anbetrifft, so haben sich die einzelnen Autoren an sehr verschiedene Normen gehalten: Roux-Nocard 1 Monat, Pearson 14 Tage, Bang 6 Tage, Sacharoff[326] sogar 3—6 Tage, dagegen de Schweinitz & Kilborne 2 Monate und Preisz (nach Makoldy) 3 Monate. Kresling hat den Termin noch bedeutend verlängert. Ausgehend von der Tatsache, daß das aus Bouillon dargestellte Malleïn außer den Bakterientoxinen noch heterogene organische Substanzen enthalten muß, deren fiebererregende Wirkung jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann, war er bestrebt, den Abbau dieser Substanzen durch die Bakterien soweit als möglich zu treiben. Zu diesem Behuf filtrierte Kresling[237] die gut gewachsenen Kulturen durch Tonkerzen und beschickte das Filtrat immer wieder von neuem mit virulenten Rotzbacillen. Obwohl noch bei der 15. Aussaat auf ein und derselben Bouillon Kulturen angingen, begnügte er sich für die praktischen Zwecke mit 3maliger Wiederholung der Prozedur. Späterhin überzeugte er sich, daß der gleiche Grad von Abbau auch ohne zwischengeschaltete Filtration erreicht wird, wenn man die Züchtungsdauer auf 8—10—12 Monate protrahiert. Alle Autoren sterilisieren ihre Kulturen vor der Filtration. Das Filtrat lebender Kulturen bietet keine Vorzüge (Sacharoff[426]).

c) Präzipitate aus filtrierten Rotzkulturen waren von de Schweinitz & Kilborne schon vor der Entdeckung des Malleïns mit Hilfe von absolutem Alkohol gewonnen worden. Die Verwertung derselben zur Rotzdiagnose haben A. Babes, V. Babes & Motoc[18, 19] unter der Bezeichnung „Morvin“, Foth[136, 137] als „trockenes Malleïn“ in die Praxis eingeführt. Erstere bedienten sich zur Fällung

des Toxins verschiedener Mittel, wie Schwefelammon, Magnesiumsulfat oder eines Gemisches von absolutem Alkohol und Aether; Foth sowie Bonome & Vivaldi[26], Tröster[511] u. a. benutzten hierzu nur absoluten Alkohol. Nicolle & Frouin gewannen ein Präzipitat, das übrigens keine diagnostische Verwendung gefunden hat, indem sie Rotzbacillen von Agarkulturen durch Piperidin zur Lösung brachten und aus dieser das Toxin mit Alkohol-Aether fällten. — Man darf sich nicht vorstellen, daß die auf diesem Wege dargestellten Produkte das Toxin des Rotzes als chemisch reinen Körper enthalten, vielmehr wird, wie Gutzeit zeigte, das Toxin bei der Fällung von den Eiweißkörpern mitgerissen. — An dieser Stelle ist noch ein Trockenpräparat zu erwähnen, welches zwar kein Präzipitat darstellt und auch noch keine Anwendung in der Malleïnpraxis gefunden hat, dem aber vielleicht doch eine Zukunft in dieser Richtung bevorsteht. Es ist dies der von Koneff als „Mallease" bezeichnete Rückstand, welcher durch Austrocknen eines Filtrates von in Antiformin gelösten Rotzbacillen gewonnen wird.

d) Die Bakterienleiber durch Hitze abgetöteter Rotzerreger besitzen, wie schon Bromberg gezeigt hatte, giftige Eigenschaften. Daß die Wirkung solcher toxischen Aufschwemmungen mit derjenigen des Malleïns identisch ist, beweisen die Versuche von Sacharoff[426] (bei 120° sterilisierte Bouillonkulturen oder Emulsionen von Kartoffelkulturen) und von Klepzoff (durch Trocknen getötete Rotzbacillen). Praktische Verwertung im Großen hat dieser Typus der Malleïnbereitung trotz Sacharoffs Empfehlung niemals gefunden.

Nachfolgend geben wir einige Details über die Darstellung einiger der verbreitetsten Malleinsorten.

Zur Gewinnung des Malleïn Roux[342] im Institut Pasteur dienen Rotzbacillen, deren Virulenz durch intravenöse Verimpfung auf Kaninchen auf maximaler Höhe erhalten wird. Die Aussaat geschieht auf glyzerinhaltige Bouillon (in Kölbchen zu 250 ccm), welche 1 Monat im Brutschrank bei 35° C belassen, darauf bei 110° sterilisiert und dann auf dem Wasserbade bis auf $^1/_{10}$ ihres ursprünglichen Volumens eingeengt wird. Nach Filtration dieses Rückstandes durch gehärtetes Papier erhält man eine dunkelbraune, syrupartige Flüssigkeit, das „Rohmalleïn (malléine brute)", welches sich dank seinem hohen Glyzeringehalte (ca. 50 Proz.) sehr gut in gewöhnlichen verkorkten Flaschen aufbewahren läßt, ohne zu verderben. Vor dem Gebrauch muß es jedesmal wieder um das Zehnfache mit einer 5-promill. Karbollösung verdünnt werden.

Bei der Präparation des Malleïns, welches für das Russische Reich in dem Laboratorium des Verfassers hergestellt wird, verfährt Kresling gegenwärtig in der Weise, daß er einen bestimmten, besonders toxischen Stamm von Rotzbacillen in 5 Proz. Glyzerin enthaltender Bouillon nicht weniger als 8 Monate bei 37° C kultiviert. Die Züchtung geschieht in abgemessenen Bouillonmengen (1000—1200 ccm). Das Gesamtquantum einer Serie beträgt 100—150 Liter. Die auf ihre Reinheit geprüften Kulturen unterliegen der Abtötung bei 110° und Filtration durch Tonkerzen. Der während der Züchtungsperiode entstandene Verdunstungsverlust wird während der nunmehr erfolgenden Toxizitätsbestimmung (an rotzkranken und an gesunden Pferden) so weit durch Wasser ersetzt, daß die diagnostische Dosis für ein Pferd gerade 1 ccm beträgt. Das fertige Präparat kommt nur in Einzeldosen, und zwar in zugeschmolzenen Glasampullen zur Versendung.

Für die Darstellung des Malleïns im Laboratorium des Bureau of Animal Industry zu Washington werden Rotzbacillen auf Glyzerinbouillon 4—5 Monate im Thermostaten kultiviert, worauf sie bei Zimmertemperatur bis zur Bearbeitung aufbewahrt werden. Letztere besteht darin, daß die Kulturen zunächst im Trockenschrank bei 140° $^1/_2$ Stunde zum Kochen gebracht, darauf mindestens eine Woche kühl aufbewahrt, dann dekantiert und ohne Zusatz von Desinfizientien bis zur Filtration durch Tonkerzen im Eisschrank gehalten werden. Das Filtrat wird im Wasserbade auf $^1/_3$ des ursprünglichen Kultur-

quantums eingedampft; die auf diese Weise entzogenen $^{2}/_{3}$ Flüssigkeitsmenge werden dann wieder ersetzt, und zwar $^{1}/_{6}$ durch Glyzerin und $^{3}/_{6}$ durch 1-proz. Karbollösung. Die Einzeldosis für ein Pferd beträgt 1 ccm. Der Ablaß geschieht in Fläschchen unter Kork- und Siegelverschluß zu 1—6 Dosen.

Das Malleïn (s. Morvin) Babes'[20] wird gegenwärtig derart bereitet, daß reichliche Kulturen aus virulentem Materiale in einer Kartoffelpasta hergestellt werden; die Kulturen bleiben 5—6 Wochen im Brutofen, kommen dann in ein Wasserbad von 68° während $3^{1}/_{2}$ Stunden, werden dann mit Wasser emulsioniert, darauf filtriert, und der Filterniederschlag wird mit Alkohol und dann mit Aether gründlich gewaschen. Hierauf wird das Pulver unter der Luftpumpe rasch getrocknet.

Den Ausgangspunkt für das Malleïnum siccum Foth[137, 139] bilden wiederum Bouillonkulturen mit einem Zusatz von 4,5 Proz. Glyzerin. Zur Aussaat dienen durch fortgesetzte Verimpfung auf Feldmäuse, Meerschweinchen oder Katzen möglichst virulent erhaltene Rotzbacillen. Die Kulturen werden in möglichst großen Gesamtmengen in Kölbchen zu 100—250 g angelegt, 3 Wochen bei 37,7° C gezüchtet und dann, nach Prüfung ihrer Reinheit, bei einer konstanten Temperatur von 76° C bis auf $^{1}/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingeengt. Hierauf erfolgt Filtration durch ein einfaches Faltenfilter aus schwedischem Fließpapier. Das nunmehr fertige flüssige Malleïn wird in dünnem Strahl in die 25—30-fache Menge möglichst absoluten Alkohols eingegossen, wo fast augenblicklich ein dichter, feiner, weißer Niederschlag entsteht. Dieser wird nach 24 Stunden auf einem Saugfilter gesammelt, von Alkohol befreit und schließlich im Vakuum ohne Erwärmung aber in Gegenwart von frisch ausgeglühtem Chorcalcium getrocknet. Das Endprodukt ist ein sehr leichtes, voluminöses, fast weißes, durchaus nicht hygroskopisches Pulver, welches sich in Wasser absolut klar lösen muß.

Die chemische Natur der wirksamen Substanz des Malleïns ist nicht aufgeklärt. Helmann vermutete, daß sie ein Alkaloïd sei, da ihm mit dem wäßrigen Auszuge von Rotzbacillen, besonders nach Ansäuerung mit HCl einige der üblichen Alkaloïdreaktionen gelangen; Kresling[236] konnte jedoch bei der Fortsetzung dieser Arbeiten in keiner Weise ein Alkaloïd isolieren. Gutzeit glaubt durch alkoholische Quecksilberchloridlösung einen flüchtigen Körper mit den spezifischen Eigenschaften des Malleïns ausgefällt zu haben. Babes[19] endlich spricht sich entschieden dafür aus, daß es sich um an Eiweiß gebundene Enzyme handelt.

Da wir schlechterdings nicht in der Lage sind, mit einem chemisch bekannten Körper arbeiten zu können, so muß in jedem einzelnen Falle die Toxizität des für die Praxis bestimmten Malleïns durch den Tierversuch festgestellt werden. Da sich jedoch für diesen Zweck die kleinen Laboratoriumstiere durchaus nicht eignen (Malm), so bleibt nichts anderes übrig, als die Prüfung des Malleïns, d. h. die Bestimmung der diagnostischen Dosis, direkt an gesunden und an rotzkranken Pferden auszuführen. Ganz allgemein wird hierzu die subkutane Malleïnisation angewendet; neuerdings jedoch hofft Schnürer[450] mit Hilfe einer der Hautreaktionen ein exakteres Auswertungsverfahren liefern zu können.

2. Subkutane Malleïnisation.

Die subkutane Malleïnisation ist bis auf den heutigen Tag die klassische Methode für die Diagnose des okkulten Rotzes. Das Malleïn ist, wie wir weiter oben gesehen haben, an sich ein so schwaches Gift, daß es bei rotzfreien Individuen in den üblichen diagnostischen Dosen keine oder höchstens leicht angedeutete Intoxikationserscheinungen hervorzurufen vermag. Dagegen wirkt es in einem Organismus, welcher durch Rotzinfektion überempfindlich

geworden ist, als spezifisches Antigen und löst eine deutlich ausgesprochene allergetische Reaktion aus.

Die Malleïnreaktion. Im folgenden geben wir in Kürze die Kardinalerscheinungen, durch welche die Reaktion rotzkranker Pferde auf eine richtig gewählte Dosis von Malleïn charakterisiert ist.

Die Temperaturreaktion. Der Temperaturanstieg beginnt nach unseren Erfahrungen 6—8 Stunden nach der Malleïninjektion. (Foth[146] gibt als Durchschnittswert 5—6 Stunden an, Furtuna[147] die 7. Stunde, Malm 8, Schlegel die 9. Stunde.) Die Kurve ist anfangs ziemlich steil, erreicht aber erst nach weiteren 6—8 Stunden (Schlegel 5, Furtuna 7 Stunden) ihr Maximum, welches zwischen 40—42° C gelegen ist. Auf dieser Höhe hält sich das Fieber mit einigen Schwankungen mehrere (nach Schlegel durchschnittlich 8) Stunden und sinkt darauf mehr oder weniger gleichmäßig ab, meist jedoch ohne am Schlusse der ersten 24 Stunden wieder normalen Temperaturen Platz zu machen. Der zweite Tag zeigt fast immer eine erneute, wenn auch geringere Fieberbewegung; indessen kommt es auch vor, daß sie der ersten wenig an Intensität nachsteht, ja sogar dieselbe übertrifft. Die gesamte in dieser Weise charakterisierte Reaktionskurve kann, ohne wesentliche Veränderung in ihren einzelnen Teilen, insofern eine Verschiebung erfahren, als sie verfrüht oder verspätet einsetzt; der früheste von Furtuna[147] an seinem kolossalen Material beobachtete Beginn war 1 Stunde, der späteste 22 Stunden nach der Injektion.

Die lokale Reaktion an der Injektionsstelle ist die konstanteste Folgeerscheinung des Malleïns bei rotzkranken Pferden. 6—10 Stunden nach der Einspritzung entsteht im Unterhautzellgewebe eine sehr schmerzhafte, anfangs scharf umschriebene, derbe, heiße, später mehr diffuse, teigige Geschwulst, welche meist nicht weniger als 15 cm im Durchmesser hält. Die Hitze und Schmerzhaftigkeit der Geschwulst läßt schon am 2. Tage bedeutend nach, während ihre Dimensionen zuzunehmen fortfahren, so daß sie sich — nach Einspritzung an der Vorderbrust fast immer, nach Einspritzung am Halse nicht selten — bis auf die entsprechende Vorderextremität ausbreitet. In dem Maße, wie dies geschieht, werden ihre Konturen verschwommener, und nach 3—5—8 Tagen tritt vollständige Resorption ein.

Die Allgemeinerscheinungen tragen nach unseren Erfahrungen keinen konstanten Charakter. Die Abgeschlagenheit und die Appetitverringerung entsprechen der Höhe des Fiebers. Alle übrigen Intoxikationssymptome von seiten des Zirkulationsapparates, der Respiration, der Muskulatur usw. stehen in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Tieres einerseits und von der Darstellungsmethode des angewandten Präparates andererseits. Schlegel hat das Vergiftungsbild unter dem Namen „Malleïnkrankheit" zusammengefaßt und sorgfältig beschrieben. Es ist außerdem aber noch mit dem Umstande zu rechnen, daß durch die Malleïneinspritzung Herdreaktionen in den rotzig befallenen Organen ausgelöst werden können, welche sich sodann durch die entsprechenden Symptome manifestieren. Endlich ist auch eine allgemeine Exazerbation des Rotzprozesses nicht ausgeschlossen.

In der Praxis können die mannigfachsten Abweichungen von diesem Schema die Beurteilung der Reaktion erschweren. Der Grund

für dieselben liegt nicht selten in äußeren Bedingungen, unter denen Injektionen und Beobachtung ausgeführt worden sind. Deshalb haben wir uns zunächst dieser Frage zuzuwenden.

Technik der Malleïnisation. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, kann man diagnostisch verwertbare Resultate nur dann erzielen, wenn das Malleïn in richtiger Dosis, d. h. in einer solchen verwandt wird, welche von nicht rotzig infizierten Pferden reaktionslos vertragen wird, während sie bei rotzkranken Pferden die soeben skizzierten Erscheinungen hervorruft. Die Bestimmung der Dosis ist Sache der Malleïnproduzenten. Dieselbe ist zum Beispiel für das Rohmalleïn Roux auf 0,25—0,30 (oder 2,5—3,0 der Verdünnung), für das russische Malleïn auf 1,0, für das Malleïn Babes auf 0,02—0,03, für das Malleïn Foth auf 0,045—0,05 normiert. Naturgemäß haben diese Zahlen nur die Bedeutung von Mittelwerten. Der von Beinarowitch ausgehende Vorschlag, die diagnostischen Injektionen in einem ganz bestimmten Verhältnis zum Körpergewicht der Tiere zu dosieren, geht in dem Streben nach Genauigkeit zu weit und läßt den wichtigen Umstand außer acht, daß allergetische Tiere gleichen Gewichtes individuell verschieden empfindlich gegen ein und dasselbe Antigen sein können. Für die Praxis genügt es, sich im allgemeinen an die Durchschnittsdosis zu halten, dieselbe allenfalls etwas zu verringern, wenn es sich um junge oder kleine oder verfeinerte Tiere handelt, oder aber etwas zu erhöhen, falls sie für besonders große Tiere bestimmt ist.

Als Injektionsstelle wird die Vorderbrust oder die Seitenfläche des Halses gewählt. Wir geben der ersteren aus doppelten Gründen den Vorzug. Einmal ist hier die Haut verschieblicher und lockerer, so daß eine Einspritzung in tiefer gelegene Schichten mit Sicherheit vermieden werden kann; zweitens fällt hier die Massagewirkung fort, welche am Halse durch die größere Hautspannung und die selbst bei Stallruhe beständig stattfindenden Bewegungen ausgeübt wird. Deshalb kommt an der Vorderbrust die lokale Reaktion zu ungestörterer Entwickelung: die Geschwulst liegt in ihrer Gesamtmasse im Unterhautzellgewebe (ohne sich zum Teil im intermuskulären Bindegewebe zu verbergen, wie dies häufig am Halse der Fall ist), tritt überaus relief hervor, und ihre Dimensionen können durch Messungen zahlenmäßig bestimmt werden.

Die Thermometrierung muß, um ein richtiges Urteil über den Typus der Temperaturkurve zu gewinnen, möglichst häufig ausgeführt werden (am 1. Tage wenigstens alle 2 Stunden), jedoch braucht man damit nicht früher zu beginnen als in der 6. Stunde nach der Einspritzung, welche man daher am zweckmäßigsten auf die Zeit zwischen 10 und 12 Uhr abends verlegt. Es bedarf wohl kaum der besonderen Erwähnung, daß die „normale“ der Malleïnisierung vorausgehende Temperatur des Versuchsobjektes bekannt sein muß, und zwar womöglich für den Zeitraum von 2 Tagen.

Alle äußeren Bedingungen, welche auf die Körperwärme der Tiere von störendem Einfluß sein könnten, sind für die Beobachtungsdauer sorgfältig zu eliminieren. Vor allem müssen die Pferde daher schon während der Voruntersuchung, sowie während der Reaktionsperiode selbst in völliger Ruhe und in ein und demselben wohltemperierten Raume, geschützt vor Zugwinden (Foth[140]) gehalten werden. Ferner ist es von Wichtigkeit, daß die Pferde zur Zeit

der thermischen Reaktion nicht überfüttert (Schlegel) und besonders nicht mit kaltem Wasser getränkt (Matweïeff[298a]) werden, da bei Unterlassung dieser Vorsichtsmaßregeln die Fieberkurve derart entstellt werden kann, daß sie jeden diagnostischen Wert einbüßt. Endlich sei nur noch das selbstverständliche Postulat absoluter Asepsis bei der Einspritzung erwähnt, dessen Nichtbefolgung zu groben Irrtümern in bezug auf örtliche und thermische Reaktion führen kann.

Beurteilung der Malleïnreaktion. Zwischen dem gänzlichen Ausbleiben aller Reaktionserscheinungen und dem Auftreten des vollen weiter oben geschilderten Bildes wird in der Praxis eine ganze Reihe von Uebergängen angetroffen. Dieser Umstand hat Babes[20] sogar veranlaßt, eine eigene Nomenklatur einzuführen, indem er große und kleine typische Reaktion und große und kleine atypische Reaktion unterscheidet. Schon die Kardinalfrage, was überhaupt als typische Reaktion anzuerkennen sei, hat noch keine einheitliche Beantwortung gefunden.

Einzelne Autoren (Kalning, Foth[138], Preusse[384] u. a.) verlegten ursprünglich das Hauptgewicht nur auf die Temperatursteigerung, die durch das Malleïn hervorgerufen wird. Andere berücksichtigten zwar auch die örtliche Geschwulstbildung, bemaßen aber die thermische Reaktion nur nach der Differenz ante et post injectionem (1—1,5—2° C), ohne die absolute erreichte Temperaturhöhe in Anschlag zu bringen (Helmann, Nocard, Leclainche[254], Johne[206], Dieckerhoff & Lothes, Malzeff[287], Thomassen u. a.), und wollten sogar nach der Größe dieser Differenz den Grad des Rotzverdachtes bemessen (Schindelka[443], Frederikse u. a.). Schon richtiger ist es jedenfalls, die absolute Höhe, welche die Temperatur nach der Malleïninjektion erreicht, als Maßstab für die Beurteilung der thermischen Reaktion heranzuziehen (Mac Fadyean[276], Tröster[513], Babes[20]), denn, haben wir es mit sehr niedrigen Ausgangstemperaturen zu tun, so kann selbst bei einem Anstieg um 2° die Kurve noch unterhalb derjenigen Grenze (40° C) bleiben, welche wir als Minimum der Malleïnwirkung bei rotzigen Pferden ansetzen müssen. Selbstverständlich darf es sich auch hier nicht um ein bloßes Emporschnellen der Temperatur bis über das erwähnte Minimum handeln, sondern ihre Kurve muß einem ganz bestimmten Typus entsprechen. Was diesen letzteren anbetrifft, so sind die meisten (Nocard[342], Preusse[384], Hutyra & Preisz, Babes[20] usw. usw.) darin einig, daß er durch die mindestens 24 Stunden andauernde Erhebung der Temperatur über das Ausgangsniveau charakterisiert wird, wobei der Anstieg dieser langgestreckten Kurve im allgemeinen steiler ist als der Abfall. Schindelka[443], Foth u. a. halten ein geringes Einsinken der Kurve auf ihrer Höhe für charakteristisch, Semmer[469], Babes[20] u. a. einen erneuten Antstieg am 2. Tage nach der Malleïninjektion.

Auch die lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle fanden lange Zeit keine einheitliche Beurteilung. Während die einen, wie oben erwähnt, sie als diagnostisch belanglos übersahen und andere ihnen nur eine sekundäre Bedeutung zuerkannten, stellt gegenwärtig die Mehrzahl an eine typische Malleïnreaktion die Anforderung, daß sie von einer großen, schmerzhaften und tagelang persistierenden Geschwulst begleitet sei. Nach unseren Erfahrungen stellt die Geschwulstbildung durchaus einen integrierenden Bestandteil der

Malleïnreaktion dar, denn wir haben sie bei rotzkranken Pferden auch dann auftreten sehen, wenn die Temperatursteigerung mangelhaft war oder ganz ausblieb, sei es, weil eine zu geringe Malleïndosis zur Anwendung kam, sei es, weil die Pferde unfähig waren, thermisch zu reagieren. Daher müssen wir Mac Fadyean[277], Stubbe und Furtuna[147] durchaus beipflichten, welche der Impfgeschwulst unter Umständen eine selbständige diagnostische Bedeutung vindizieren. Sie ist eben eine spezifische lokale allergetische Reaktion.

Die typische Malleïnreaktion setzt sich somit aus zwei Komponenten zusammen: 1. aus einer Temperatursteigerung auf nicht weniger als 40° C und von mindestens 24 Stunden langer Dauer, 2. aus einer mehrere Tage sich haltenden Geschwulst an der Impfstelle von wenigstens 15 cm Durchmesser, meist aber bedeutend größeren Dimensionen. Auftreten einer typischen Reaktion stellt die Diagnose „Rotz" vollkommen sicher.

Völliges Ausbleiben jeglicher Reaktionserscheinungen (wobei kurzdauernde minime Temperaturerhöhungen und ebensolche Hautschwellungen praktisch überhaupt nicht in Anschlag zu bringen sind) schließt in der erdrückenden Majorität der Fälle das Vorhandensein einer Rotzinfektion aus. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß frisch infizierte Pferde während der Inkubationszeit ein negatives Malleïnresultat ergeben können, weil sie noch keine Reaktionsfähigkeit erworben haben. Aus diesem Grunde ist prinzipiell nichts einzuwenden gegen die besonders von der rumänischen Rotztilgungskommission befürwortete Wiederholung der Prüfung nach reaktionslosem Verlauf einer ersten Malleïnisation.

Atypische Reaktionen irgendwelcher Art berechtigen zu keiner Diagnosenstellung. Der Grund für die Abweichungen vom Typus ist in den meisten Fällen in fehlerhafter Ausführung der Malleïnisation zu suchen. In einem anderen Teile der Fälle beruhen sie darauf, daß die betreffenden Pferde, obwohl rotzkrank, nicht imstande sind, mit ihrer Körpertemperatur typisch auf das Malleïn zu reagieren. Letzteres wird bisweilen bei weit vorgeschrittenem Rotz beobachtet (Nocard, Semmer, Cochrane, Schlegel u. a.), der meist auch ohne Hilfe von Malleïn erkannt werden kann, sodann bei Tieren, welche zur Zeit der Einspritzung bereits fiebern und schon deshalb von der Malleïnprüfung auszuschließen sind. Ferner ist auch ein stark reduzierter Ernährungszustand der Ausbildung einer typischen Reaktion hinderlich, wie Foth[140] in praxi, Riegler[147] experimentell konstatiert hat, und wir auf Grund von Beobachtungen Matweïeffs im Hungergebiet bestätigen können. Endlich kann auch durch gewisse Medikamente, wie Chinin und Karbol (subkutan) nach den Versuchen von Jewseïenko die Reaktionsfähigkeit zeitweilig beeinträchtigt werden. In den meisten Fällen kann der Zweifel durch eine lege artis ausgeführte zweite Einspritzung gehoben werden, jedoch hat man sich vor einer zu frühzeitigen Wiederholung zu hüten. Obwohl Babes u. a. eine Pause von 8 Tagen zwischen den Injektionen für ausreichend halten, wird man doch besser tun, 2—3—4 Wochen zuzuwarten (wir bevorzugen einen Zwischenraum von 2 Monaten), da eine Gewöhnung an das Rotztoxin nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Eine Erhöhung der Malleïndosis bei der Wiederholung, wie dies Foth, Johne[206] u. a. anraten, ist unseren Erfahrungen nach, die auch Schlegel bestätigt, nicht erforderlich.

Die Frage von der Aufstellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Malleïnreaktion ist auch Gegenstand der Verhandlungen des tierärztlichen Kongresses zu Budapest (1905) gewesen, welcher unter anderem folgende Resolutionen gefaßt hat:

1. Um eine vom Malleïn hervorgerufene Reaktion als diagnostisch positiv (konfirmativ) bezeichnen zu können, ist es notwendig, daß sie die Charaktere einer typischen Reaktion trägt.

2. Unter typischer Reaktion hat man eine Temperatursteigerung von wenigstens zwei Graden zu verstehen, die über 40° reicht und die im Laufe des ersten Tages gewöhnlich ein Plateau oder zwei Kulminationen, ferner am zweiten, zuweilen selbst noch am dritten Tage eine mehr oder minder hohe Ansteigung aufweist und von einer lokalen sowie einer allgemeinen Reaktion begleitet ist.

3. Jede Temperatursteigerung bis unter 40° sowie höhere atypische Reaktionen erfordern eine Nachprüfung.

4. Eine allmählich ansteigende und dann hochbleibende Temperatur ist ein Zeichen von Rotz, wenn sie auch vom gewöhnlichen Typus der diagnostischen Reaktion abweicht.

5. Die lokale typische Infiltration der Injektionsstelle ist ein sicherer Beweis des Vorhandenseins von Rotz, auch wenn die Temperatursteigerung und die allgemeine organische Reaktion ausbleibt.

6. Sämtliche malleïnisierte Tiere, gleichviel ob sie reagierten oder nicht, müssen stets zweimal dem Versuche unterzogen werden, und zwar im Zeitraume von 10 bis 20 Tagen.

Die praktische Bedeutung der subkutanen Malleïnisation ist in der lebhaftesten Weise umstritten worden. Leider gestattet es der Raum nicht, auf diesen höchst interessanten Kampf näher einzugehen. Im folgenden können nur einige Züge aus demselben angeführt werden. Deutsche Leser finden für Spezialstudien hierüber die einschlägige Literatur fast vollständig in den Jahresberichten von Ellenberger & Schütz und von Baumgarten referiert; ferner sei auf die älteren zusammenfassenden Arbeiten von Kitt[219, 220] hingewiesen.

a) Die diagnostische Bedeutung des Malleïns*) wäre am besten zu illustrieren, wenn wir die Möglichkeit hätten, den Prozentsatz der Fehldiagnosen genau zu bestimmen. Alle in dieser Richtung gemachten Versuche haben jedoch keine volle Beweiskraft, weil sie sich entweder auf ein zu geringes oder aber auf ein nicht genügend einheitliches Material stützen.

---

*) Von den Forschern, welche an der Klärung dieser Frage gearbeitet haben, seien hier nur einige Pioniere genannt; von den Verteidigern des Malleïns als Diagnosticum: in Rußland außer den Entdeckern Malzeff[287], Semmer, Wladimiroff, Sacharoff[426], Stepanoff, Jaworsky, Krajewsky[231], Radin, Wyrshikowsky, Archangelsky, Kowalewsky, Ossiptschuk, Willenz, Schadrin; in Frankreich Nocard, Leclainche, Laquerrière[247], [248], Comeny; in Deutschland Preusse, Foth, Johne[206], Kitt[219—221], Heyne[186], [187], Dieckerhoff & Lothes, Peters & Fehlisch, Gutzeit, Holtzendorff; in Oesterreich-Ungarn Hutyra, Preisz, Makoldy, Trombitás, Schindelka, Kocourek, v. Rátz; in Rumänien Babes, Furtuna; in England MacFadyean[276], [277], Hunting[280], Penberthy, Hoare & Peard; in Belgien Degive[114]; in Italien Bonome, Boschetti; in Holland Thomassen; in Dänemark Bang; in Nordamerika de Schweinitz & Kilborne, Liautard; von den Gegnern des Malleïns: Leblanc[251—253], Schütz, Prus, Hoogkamer, Tomilin, Potapenko[378], Andrianopolit. Endlich sind die beiden großen staatlichen Versuche von Militärkommissionen, der französischen zu Montoire[395] und der russischen zu Balakleja[563], zu nennen.

Die Zahl der Fälle, in denen von einer Fehldiagnose die Rede sein könnte, schrumpft immer mehr ein, je mehr wir unsere Kritik gegenüber der Malleïnreaktion, der Malleïnisationstechnik und den Obduktionsbefunden an nach der Reaktion getöteten Pferden schärfen. Wie mehrfach hervorgehoben, berechtigt nur eine typische Reaktion zur Diagnosenstellung; wenn Abweichungen vom Typus bestehen, welche ja zum Teil auf technischen Fehlern beruhen können, so muß die Diagnose in suspenso bleiben. Selbstverständlich kann von einer Fehldiagnose (typische Reaktion bei angeblich gesunden Pferden) überhaupt nicht gesprochen werden, solange das fragliche Objekt nicht obduziert worden ist. Daher machen diejenigen Einwände gegen den Wert des Malleïns einen höchst naiven Eindruck, welche sich darauf stützen, daß viele Pferde nach der typischen Reaktion jahrelang weiter leben, ohne äußere Anzeichen des Rotzes zu verraten (jahrelanges Bestehen okkulten Rotzes, spontane Heilung desselben). Es ist durchaus zutreffend, daß bei weitem nicht immer in den Organen von Pferden, welche typisch reagiert haben, zweifellose frische malleöse Veränderungen getroffen werden, selbst bei äußerst gewissenhafter und sorgfältiger Ausführung der Sektion. In einem Teil dieser Fälle werden alte, der regressiven Metamorphose verfallene Knoten und Knötchen gefunden, deren Charakter anatomisch und histologisch nicht mehr festgestellt werden kann. Es darf natürlich nicht dem Gutdünken des Beobachters überlassen bleiben, dieselben für rotzig oder für nicht rotzig zu erklären, sondern es müssen weitere Untersuchungen vorgenommen werden (vor allem das Tierexperiment), denen es dann auch bisweilen gelingt, die Frage zu lösen. Hierbei ist die wohlkonstatierte Tatsache wohl im Auge zu behalten, daß in alten notorischen Rotzknoten oft keine lebensfähigen Bacillen mehr vorhanden sind, während die spezifische Empfindlichkeit ihres Trägers gegen das Malleïn noch nicht geschwunden ist. In einem Teil der Fälle fehlen selbst solche zweifelhafte Knoten, welche als Anhaltspunkt dienen könnten, so daß die Gegner des Malleïns recht zu haben scheinen. Meiner Ueberzeugung nach haben wir jedoch sodann die Pflicht, eher die Vollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden als die Richtigkeit der Malleïnangaben in Frage zu ziehen, denn bei einer ganzen Reihe von derartigen scheinbar negativen Befunden ist es uns dennoch gelungen, die Anwesenheit von Rotzbacillen nachzuweisen, indem wir aus fast sämtlichen größeren Lymphdrüsengruppen Verimpfungen an Meerschweinchen vornahmen. Bald waren es die makroskopisch unveränderten (höchstens etwas saftigeren) submaxillaren, bald die bronchialen oder die inguinalen, in mehreren Fällen die subperitonealen Lymphdrüsen, welche das infektiöse Material enthielten. Mithin müssen am Kopf, in der Lunge, an den Extremitäten, im Darm usw. malleöse Prozesse bestanden haben, welche sich entweder ihrer Kleinheit wegen unserer Beobachtung entzogen hatten oder bereits selbst ausgeheilt waren.

Vielfach ist als Grund von Fehldiagnosen die vermeintliche Tatsache herangezogen worden, daß auch andere Krankheiten sich dem Malleïn gegenüber wie Rotz verhalten; und zwar wurden als solche vor allem genannt: Druse, Lungenemphysem, chronische Pneumonien, Katarrhe der Luftwege, Pleuritis, bösartige Geschwülste, Melanose, Botryomykose, Aktinomykose (Schindelka [443], [444], Liautard [269], Tröster [512], Krajewsky [232]). Dem gegenüber ist hervorzuheben erstens,

daß in solchen Fällen die Reaktion nur in einer Temperatursteigerung bestand und bei Wiederholung der Injektion ganz ausblieb (Humbert, Jaworsky, Wirtz, Nocard[331], [342]); und zweitens, daß bei ebendenselben Krankheiten das Malleïn von anderen Beobachtern ganz wirkungslos gefunden wurde (Dieckerhoff & Lothes, Kitt[222], Hutyra & Preisz, Pruschkowsky, Schlegel).

Aus allen angeführten Gründen dürfte wohl der Prozentsatz an Fehldiagnosen durch Malleïn auf eine so minime Zahl heruntersinken, daß demselben kaum noch eine praktische Bedeutung beizumessen ist. Hierbei ist Voraussetzung, daß alle atypischen Reaktionen überhaupt nicht zur Diagnosestellung verwertet werden. Ihnen kommt eine praktische Bedeutung nur insofern zu, als sie bei der Rotztilgung gewisse Maßnahmen indizieren, wovon weiter unten die Rede sein wird, und zur Anwendung anderweitiger diagnostischer Hilfsmethoden Veranlassung geben.

b) Die therapeutische Bedeutung des Malleïns läßt sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Da unter günstigen Bedingungen Rotz auch spontan mit Genesung endet, so besitzen wir keine unzweifelhaften Kriterien, um den Heileffekt des Malleïns zu bemessen. Andrerseits dürfen wir nicht in Abrede stellen, daß durch wiederholte Einspritzungen dieses Mittels eine gewisse Giftfestigkeit erzeugt werden kann, welche auf den Ausgang der Rotzinfektion eventuell einen günstigen Einfluß ausübt. Babes[20], Pilavios, Mac Fadyean[279] empfehlen zu diesem Zweck bei Pferden die häufige Applikation steigender Dosen. Aber auch bei weniger intensiver Malleïnbehandlung sollen (Hueppe, Leclainche[255], Jewseïenko u. a.) Rotzheilungen beobachtet worden sein Bonome[47] gibt an, bei einem Menschen Malleïn mit gutem therapeutischen Erfolg angewandt zu haben.

c) Die Bedeutung der subkutanen Malleïnisation für die Tilgung des Rotzes unter den Pferden liegt auf der Hand. In früheren Zeiten war aus Pferdebeständen, in denen sich Rotz manifestiert hatte, die Krankheit kaum auszumerzen, weil wir keinerlei Anhaltspunkte dafür hatten, die bereits infizierten Tiere auszuscheiden, bevor sie offenkundige Symptome zeigten und somit bereits zur Infektionsquelle für ihre Stallgenossen geworden waren. Endlose Absperrmaßregeln, denen natürlich auch die völlig gesunden Pferde des Bestandes unterlagen, fügten außerdem den Besitzern enormen materiellen Schaden zu. Seit der Entdeckung des Malleïns kann die Sichtung in kürzester Frist vollzogen sein. Diejenigen Pferde, welche die Injektion 2mal reaktionslos vertragen haben, werden als unverdächtig freigegeben; diejenigen, welche in typischer Weise reagiert haben, für rotzkrank erklärt. Was die Tiere anbetrifft, bei denen eine atypische Reaktion zutage tritt, so sind sie als „verdächtig" zu betrachten und unterliegen einer resp. mehreren erneuten Malleïnisationen, um je nach deren Ausfall in die entsprechende Kategorie eingereiht zu werden.

Es ist das unzweifelhafte Verdienst Nocards[337], zuerst einen planmäßigen Kampf gegen den Rotz mit Hilfe des Malleïns organisiert zu haben. Sein Programm ist in Kürze folgendes: 1. Jedes Pferd, welches irgendwelche rotzverdächtigen Symptome aufweist, ist zu malleïnisieren und unterliegt, falls es typisch reagiert, der Tötung; reagiert es nicht, ist es als gesund freizugeben. 2. Sobald ein Pferd als rotzig erkannt ist, sind alle Pferde desselben Bestandes mit Malleïn zu prüfen, worauf sie in zwei Gruppen geteilt werden. In die Gruppe I

kommen diejenigen Tiere, welche keinerlei Reaktion gezeigt haben; sie stehen als gesund zur freien Verfügung des Besitzers, nur müssen sie in desinfizierte Stallungen übergeführt werden, und es wird zu ihnen kein neues Pferd hinzugesellt, welches nicht zuvor die Malleïnprobe bestanden hat. Die Gruppe II umfaßt alle Pferde, welche, ohne klinische Symptome aufzuweisen, mehr oder weniger typisch reagiert haben. Auch diese werden gesondert, aber unter strenger Kontrolle in desinfizierte Stallräume untergebracht und alle 1—2 Monate von neuem einer Malleïninjektion unterworfen. Jedes Pferd, welches während der Beobachtungszeit außer der Reaktion noch irgendein Anzeichen von Rotz verraten sollte, wird unverzüglich getötet; dagegen können diejenigen Pferde, welche zwei aufeinanderfolgende Injektionen reaktionslos bestanden haben, als gesund freigegeben (in die Gruppe I übergeführt) werden.

Diese Tilgungsmethode ist nicht nur von Nocard selbst vielfach in großem Maßstabe (z. B. bei den Fiakerkompagnien von Paris), sondern häufig auch von andern mit gutem Erfolg angewandt worden. Zweifellos ist sie noch weiter vervollkommnungsfähig. Schon Johne[206] erklärte es für ratsam, wenn irgend möglich, die Diagnose auf eine zweimalige Malleïnisation zu stützen. Die von der rumänischen Regierung zur Erforschung des Malleïns eingesetzte Kommission (Babes[20], Furtuna[146]) erklärte sich für eine noch häufigere Applikation des Malleïns vor der Diagnosestellung und erweiterte den Rotztilgungsplan auch in anderweitiger Beziehung. Sie verlangt, daß alle ins Land eingeführten Pferde gleich nach ihrer Ankunft malleïnisiert werden. Dieselbe Maßregel sollen die Besitzer bei jedem neu gekauften Pferde anwenden. Systematische Malleïnisierungen und Remalleïnisierungen sind in jedem Pferdebestande auszuführen, welcher mit einem rotzkranken Tiere in Berührung gekommen ist. Was die Einzelheiten der in jedem Falle zu befolgenden Regeln anbetrifft, so faßt sie Babes folgendermaßen zusammen:

„Auf Grund unserer Untersuchungen empfehlen wir einstweilen folgendes Vorgehen zum Zwecke der Bekämpfung des Rotzes: Vernichtung der manifest rotzigen Pferde, zweimalige Malleïnisierung in Zwischenräumen von 1—2 Wochen behufs Sicherung der Reaktion, Separieren der Pferde, welche wenigstens einmal typisch reagiert haben, in dem gründlich desinfizierten Stalle, sowie Entfernung und Freigeben der nicht reagierenden oder bloß atypisch reagierenden Pferde aus demselben, Vernichtung jener Pferde, welche irgendein verdächtiges Symptom und typische Reaktion gezeigt haben, individuelle Trinkgefäße und Utensilien für die reagierenden Pferde, welche bloß unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln zur Arbeit benutzt werden dürfen, systematische Malleïnisierung dieser Pferde mit steigenden Dosen während eines Monats; nach Verlauf des zweiten Monats zwei Malleïnisierungen mit der gewöhnlichen Dosis: jene Pferde, welche noch typisch reagieren, werden entweder getötet oder, wenn zu zahlreich oder wertvoll, von neuem behandelt und nach einem weiteren Monat auf ihre Reaktion hin untersucht, worauf die Tötung der dennoch reagierenden Pferde angezeigt ist. Wertvolle Pferde kann man allerdings noch längere Zeit in Behandlung lassen, nachdem diese Pferde, wie wir gesehen haben, in den meisten Fällen keinerlei offene rotzige Veränderungen aufweisen. Die Pferde können ohne große Ansteckungsgefahr um so mehr in Beobachtung bleiben, als die reagierenden und, ohne klinische Symptome aufzuweisen, getöteten Pferde in etwa 80 Proz. kein infektiöses Material mehr erkennen lassen."

Die komplizierte rumänische Tilgungsmethode scheint kaum Nachahmung gefunden zu haben; aber auch das Nocardsche Verfahren ist vielfach modifiziert worden, besonders im Sinne einer rücksichtsloseren Vernichtung typisch reagierender Pferde.

Gegenwärtig macht sich in einigen Ländern des Bestreben geltend, die subkutane Malleïnisation durch vorausgehende Serodiagnostik oder gleichzeitige Anwendung der lokalen Anaphylaxieproben zu ergänzen, resp. durch diese neueren Methoden völlig zu ersetzen.

Diagnostische Injektion heterogener Substanzen.

Von zwei Gesichtspunkten aus haben die Versuche, durch Einspritzung heterogener Substanzen die Rotzdiagnose sicherzustellen, ihre Berechtigung gehabt. Einmal handelte es sich darum zu konstatieren, ob dem Malleïn eine spezifische Wirkung auf den rotzig infizierten Organismus eigen ist, oder ob es seine Wirkung mit anderen Bakteriengiften und chemischen Präparaten gemein hat. Zweitens wurde die alte Vorstellung wieder kontrolliert, daß es möglich sei, durch künstlich erzeugtes Fieber den okkulten Rotz zu offenkundiger Exazerbation zu bringen.

1. Bakteriengifte. Die Extrakte folgender Bakterienarten sind zum Vergleich mit dem Malleïn herangezogen worden: dasjenige der Tuberkelbacillen von Semmer[467], Walter[206], Nocard[330], Pruschkowsky, das des sogen. Pneumobacillus liquefac. bovis von Arloing, dasjenige des Pneumobacillus (Friedländer) und des B. pyocyaneus von Schindelka[444] und Schattenfroh, vom letzteren auch das des Rhinosklerombacillus, endlich Extrakte aus B. coli comm. und B. prodigiosus von Semmer[467]. Einige dieser Substanzen waren zwar imstande, wie ja fast alle Bakterientoxine, eine gewisse Hyperthermie hervorzurufen und angeblich sogar stärker bei rotzig infizierten Individuen als bei gesunden, trotzdem aber brachte keine derselben das zuwege, was wir als typische Reaktion nach Malleïn kennen gelernt haben.

2. Blutpräparate. Ausgehend von der Voraussetzung, daß das Blut rotzkranker Tiere malleöses Toxin enthalten müsse, versuchte Boschetti das Malleïn dadurch zu ersetzen, daß er den zu untersuchenden Pferden durch Aderlaß ca. 25 ccm Blut entzog und das hieraus gewonnene Serum, nach Sterilisation bei 55—58° C, ebendenselben Tieren wieder subkutan einspritzte. Nach seiner Angabe haben sowohl er selbst als auch einige seiner Landsleute auf diese Weise die gleichen Resultate erzielt wie mit Malleïn, allerdings etwas schwächer und nur im Sinne der Temperaturreaktion. Von den anderwärts ausgeführten Nachprüfungen dieser Methode sind allein diejenigen von Jewseïenko angeblich günstig ausgefallen, während alle übrigen Beobachter (Semmer[467], Barni, Stepanoff) durchweg negative Resultate zu verzeichnen hatten.

Babes[17] stellte ein eigenartiges Extrakt aus Rinderblut dar, indem er zunächst mit Zinkpulver die Formelemente und den größten Teil des Serumalbumines aus demselben ausschied, darauf, nach Filtration, die Zinkreste durch schwefelsaures Kali entfernte, die Flüssigkeit im Vakuum bei 35° einengte und endlich das Produkt in Glyzerinwasser wieder auflöste. Dieses Extrakt soll bei rotzigen Meerschweinchen und Pferden Temperaturreaktion auslösen, bei gesunden dagegen nicht; außerdem soll es gleich andern irritierenden Substanzen beim Rotz eine Exazerbation des Prozesses bewirken.

3. Chemische Substanzen. Es war schon von Cagny das Terpentin als Diagnosticum vorgeschlagen worden, weil es imstande sei, den latenten Rotz manifest zu machen, und in gleichem Sinne hatte es Chardin weiterempfohlen. Semmer[467] und nach ihm Jewseïenko spritzten es als Surrogat für das Malleïn ein, erzielten aber im günstigsten Falle nur Geschwulstbildung, und auch diese nicht mit diagnostisch verwertbarer Gesetzmäßigkeit.

Einem zweiten chemischen Stoff, dem Argentum colloidale (Crédé) oder „Kollargol", haben Dieckerhoff[116] und Leonhardt und nach ihnen Röder, Rassau und Plemper van Balen[374] die Fähigkeit zugeschrieben, den verborgenen Rotz zum offenen Ausbruch zu bringen, wenn es Pferden in Dosen von 40,0 einer 1-proz. Lösung intravenös eingeführt wird; jedoch handelt es sich auch hier um keinen konstanten Effekt, wie die in Deutschland auf ministerielle Verordnung ausgeführten Versuche von Blome, Heyne, Arndt & Peters[310] zeigen. Auch der Gedanke, die Temperatursteigerung, welche durch Kollargolinjektionen hervorgerufen wird, zur Rotzdiagnose heranzuziehen, muß nach den Experimenten von Baldoni, Pötschke, Röder und Malzeff[288] als verfehlt aufgegeben werden.

3. Ophthalmoreaktion *).

Die Bezeichnung „Ophthalmoreaktion“ ist gegenwärtig die verbreitetste, obwohl bekanntlich die allergetische Reaktion durch Auftragung des Antigens auf die Bindehaut hervorgerufen wird und sich auch fast ausschließlich auf dieser abspielt. Daher ist der weniger gebräuchliche Ausdruck „Conjunctivalreaktion“ der passendere.

Von der Wahl des Antigens und besonders von der angewandten Konzentration desselben hängt in erster Linie der Ausgang der Reaktion ab. Vallée und Martel, welche als die ersten das neue Verfahren auf die Rotzdiagnostik angewandt haben, bedienten sich des malléine brute vom Institut Pasteur. Ersterer in einer Verdünnung von 1:10, letzterer von 1:4. Dem Beispiele Vallées sind de Blieck und Panizza gefolgt, während Schnürer[452] dasselbe Präparat unverdünnt benutzt und es zum Zweck der in Oesterreich schon gesetzlich eingeführten „Augenprobe“ an die Tierärzte versendet. Die große Reihe der russischen Untersucher (Choromansky, Wladimiroff[559], Koneff[227], Krestowsky, Fursenko, Alexejeff, Ssytscheff, Iwanoff-Judin, Michin, Fedders[129], Andrejewsky, Grigorowitsch) führten das in Rußland allgemein gebräuchliche flüssige Malleïn (aus dem Laboratorium des Verfassers) den Pferden meist in unverdünnter Form in den Conjunctivalsack ein. Das Arbeiten mit konzentrierten Präparaten gab hierbei, wie de Blieck auch für das französische malléine brute bestätigt, die deutlicheren Effekte. Da durch den Glyzeringehalt der flüssigen Malleïnsorten eine sofort eintretende Tränenabsonderung hervorgerufen werden und auf diese Weise eine Verdünnung des Antigens eintreten könnte, noch bevor es Zeit gehabt hat, seine Wirkung auf die Bindehaut auszuüben, ist Schnürer bei seinen experimentellen Untersuchungen zu Trockenmalleïn übergegangen. Das Malleïnum siccum Foth löst er unmittelbar vor dem Gebrauch im Verhältnis von 5:100 sterilen (glyzerinfreien) Wassers. Unter keinen Umständen berechtigt die Anwendung eines zufälligen, unerprobten Präparates zu irgendwelchen Schlüssen.

Die Applikationsweise des Diagnostikums scheint keine ausschlaggebende Rolle zu spielen. Während Schnürer[449] es mit einem Haarpinsel auf die Schleimhaut aufstreicht, zieht die überwiegende Mehrzahl der Autoren die Einträufelung in den Conjunctivalsack vor, wozu sowohl gewöhnliche „Augenpipetten“ als auch Injektionsspritzen ohne Nadel benutzt werden. In dem letzteren Falle ist es vorteilhaft, die Spritze an Stelle der Nadel mit einem kurzen Gummischlauch zu montieren, dessen freies Ende ein stumpf ausgezogenes Glasröhrchen trägt. Müller, Gaehtgens & Aoki führen einen mit Malleïn befeuchteten Glasstab in den Conjunctivalsack des unteren Augenlides ein.

Vor Ausführung der Operation ist unbedingt eine genaue Besichtigung des Auges bei guter Beleuchtung vorzunehmen. Zur Ver-

---

*) Wenn wir die lokalen allergetischen Reaktionen nach dem Applikationsorte des Antigens einteilen, so bleiben wir uns dessen bewußt, daß eine solche Einteilung nicht etwa durch die Unterschiede der biochemischen Vorgänge an den verschiedenen Gewebselementen, sondern nur durch die technischen Abweichungen bei der Ausführung der Probe und durch die Differenz der lokalen Reaktionssymptome gerechtfertigt ist.

meidung von Fehlschlüssen dürfen nur völlig gesunde Schleimhäute mit dem Diagnostikum benetzt werden.

Was die Dosierung anbetrifft, so kann hier von einer solchen höchstens im Sinne einer stärkeren oder schwächeren Konzentration des angewandten Präparates die Rede sein, denn eine quantitative Abmessung der Flüssigkeitsmenge, welche in der offenen Schleimhautfalte zurückgehalten wird, läßt sich selbstverständlich nicht erzielen. Beim Aufstreichen des Malleïns mit dem Pinsel (Vallée, Schnürer) wird von vornherein auf ein quantitatives Arbeiten verzichtet. Bei der Einträufelungsmethode bemühen sich jedoch die meisten, bestimmte Maße einzuhalten, um eine gewisse Gleichmäßigkeit in ihren Versuchen durchzuführen, und um wenigstens nicht unter einer Minimaldosis zurückzubleiben.

Die Reaktion, welche nach Applikation des Antigens am äußeren Auge auftritt, wird auf ihrem Höhestadium von den verschiedenen Beobachtern mit wenigen Ausnahmen ziemlich übereinstimmend beschrieben. Ihr charakteristisches Merkmal besteht bei maximaler Entwickelung in einer so reichlichen Absonderung von Eiter, daß derselbe aus dem verengerten Spalt der geschwollenen Lider nach außen hervordringt. Daher fühlt sich Schnürer[448] zu dem Ausspruch berechtigt: „Die Reaktion ist im wahren Sinne des Wortes eine Distanzreaktion." Es liegt jedoch zwischen dem soeben geschilderten Bilde und dem vollen Ausbleiben aller Abweichungen von der Norm eine ganze Stufenleiter von Reaktionserscheinungen, welche durchaus nicht von allen Beobachtern gleiche diagnostische Einschätzung erfahren haben.

Vor allem sind nach Schnürer[449] als nicht zur spezifischen Reaktion gehörig auszuschließen „ein mehr oder weniger starker Tränenfluß und eine Rötung der Schleimhaut", welche bei glyzerinhaltigen Flüssigkeiten unmittelbar nach der Instillation einsetzen und in den nächsten Stunden wieder verschwinden. Nach seinen Erfahrungen, welche mit denjenigen von Fedders[129] und Alexejeff übereinstimmen, beginnt die spezifische Reaktion nicht vor der 3. Stunde. Sie kann nach Fedders sogar erst um die 6.—8. Stunde anheben. Von ihrer Entwickelung entwirft Schnürer[449] folgendes Bild. „Es beginnen . . . . die Entzündungserscheinungen in Form höherer Rötung, Schwellung der Conjunctiva, zuerst schleimiger, dann eitriger Sekretion. Der Grad der Reaktion ist sehr verschieden: von leichter, stecknadelkopfgroßer, eitriger Sekretion, namentlich sichtbar im inneren Augenwinkel, bis zu einer wahren Pyorrhoe mit Chemosis der Schleimhaut, Petechien, selbst Blasenbildung und kleinfingerdicker Schwellung des ganzen unteren Augenlides. Die inneren Teile des Auges beteiligen sich nicht." Diese Schilderung gibt im allgemeinen auch die Summe der Erfahrungen der übrigen Beobachter wieder. Nur wenige, wie Martel, Michin, Iwanoff-Judin, schweigen von dem charakteristischen Symptom, der Eiterbildung. Dagegen erwähnen die meisten unter den Früherscheinungen mehr oder weniger stark ausgesprochenen Tränenfluß, und viele von ihnen eine eigentliche Lichtscheu, von der sich Schnürer nicht hat überzeugen können. Was eine Beteiligung der „inneren Teile des Auges" anbetrifft, so stellt Schnürer sie in Abrede; weitere Beobachtungen werden zu zeigen haben, ob eine solche in der Tat unbedingt ausgeschlossen ist; Krestowsky spricht direkt von Trübung der Cornea, und Verfasser[559]

hat nun schon mehrmals gesehen, daß das Kammerwasser einen leicht opalisierenden Eindruck macht, doch wagt er auch jetzt noch nicht zu entscheiden, ob diese Erscheinung auf Veränderungen im Kammerwasser selbst oder aber in der Hornhaut zurückzuführen ist, jedenfalls besteht kein Hypopion.

Die Dauer der Reaktion wird sehr verschieden angegeben: wenige Stunden bis 36 Stunden (Schnürer[449]), 24 Stunden, ausnahmsweise nur 10 Stunden und sehr selten 2—3 Tage (Fedders[129]), 20—30 Stunden (Koneff[227], Alexejeff), 2—3—4 Tage (Wladimiroff, de Blieck, Ssytscheff).

Um den geeignetsten Moment für die Beobachtung nicht zu versäumen, verlangt Fedders, daß sie vor der 10. Stunde beginnt. de Blieck macht die Instillation am frühen Morgen und beobachtet das erstemal nach 12, das zweitemal nach 24 Stunden.

In der Beurteilung der Beobachtungsresultate ist noch keine Einigung erzielt worden. Schnürer[449], de Blieck, Fedders[129] sprechen sich kategorisch dafür aus, daß nur eine eiterige Conjunctivitis als positives Ergebnis anzusehen ist und zur Diagnose „Rotz“ berechtigt, während alle übrigen Folgeerscheinungen ohne Eiterbildung diagnostisch belanglos sind; de Blieck unterscheidet hierbei noch einen „stark positiven“ und einen „gemäßigt positiven“ Ausfall, je nachdem ob die Eitersekretion erst nach 24 Stunden oder schon vor diesem Termin abgelaufen ist. Schnürer erkennt noch eine „zweifelhafte“ Reaktion an, nämlich bei Anwesenheit eines schleimig-eiterigen Sekrets; in solchem Falle soll die Probe sofort am selben Auge wiederholt werden. Andere Beobachter hingegen halten jede Entzündungserscheinung nach der Malleïneinträufelung für verdächtig und erkennen nur ein komplettes Ausbleiben aller Symptome als negativen Ausfall der Reaktion an. Weitere Gradationen sind zwar auch versucht worden, können aber noch keinen Anspruch auf Berücksichtigung erheben.

Als praktische Bemerkung sei noch auf die eigentlich selbstverständliche Vorsichtsmaßnahme hingewiesen, daß ein Abwischen oder Reinigen des Auges durch das Wartepersonal unmöglich gemacht werden muß, damit überhaupt eine Beurteilung der Augenprobe zustande kommen kann.

Ueber die Wechselbeziehungen der Ophthalmoreaktion zu anderen diagnostischen Proben beim Rotz besteht ebenfalls noch keine Einstimmigkeit. Besonders betrifft dieses den Einfluß vorausgegangener subkutaner Malleïnisation auf den Ausgang der Augenprobe. In umgekehrter Reihenfolge ist ihre Anwendung unbedenklich: die Subkutanreaktion erweist sich als unbeeinflußt, wohl aber kann sie selbst eine vorher abgelaufene positive Ophthalmoreaktion wieder zum Vorschein bringen, und zwar in sehr starkem Grade. Gleichzeitig oder nacheinander ausgeführte Augen- und (oberflächliche) Hautreaktion stören sich gegenseitig nicht.

Was endlich die absolute (Fedders[129]) oder doch fast absolute (Schnürer[448]) Kongruenz der Resultate der Ophthalmoreaktion mit denen der subkutanen Malleïnisation anbetrifft, so sind nach unseren Erfahrungen noch weitere Beobachtungen zu sammeln, ehe man sich wird dazu entschließen dürfen, in den Ländern, welche auf Malleïnprüfungen nicht verzichten können, das ältere umständlichere Verfahren durch das neuere und verlockend einfache zu ersetzen.

4. Die Hautreaktionen.

Ueber die Hautreaktionen beim Rotz liegen zurzeit noch verhältnismäßig wenig Beobachtungen vor.

Die ersten Versuche auf diesem Gebiete stammen von VALLÉE: Malléine brute, zu gleichen Teilen mit gekochtem Wasser verdünnt und auf die skarifizierte Haut des Halses aufgetragen, erzeugte bei rotzfreien Pferden keinerlei Reaktion, während es bei drei rotzkranken Pferden sehr schnell, von der 9. Stunde an, eine ödematöse, schmerzhafte, außerordentlich deutliche Lokalreaktion hervorrief, welche jedoch, im Gegensatz zur Kutireaktion bei der Tuberkulose, sehr bald wieder verschwand.

Die nächsten Versuche hat MARTEL ausgeführt, und zwar zunächst an sich selbst, 14 Jahre nachdem er eine authentische Rotzinfektion überwunden. Die Technik bestand in oberflächlicher Ritzung der Haut des Vorderarmes und Aufstreichen von Malléine brute (anfänglich in 10-facher Verdünnung mit 0,5-proz. Karbolwasser, späterhin unverdünnt). Bereits nach 24 Stunden begann eine leichte Rötung; am 2.—3. Tage war eine um 2—3 mm hervorragende empfindliche Schwellung längs der Impfstriche vorhanden mit unbedeutendem Austritt eines gelblichen Exsudates. Darauf nahmen Rötung und Schwellung ab, es trat am 5. Tage Desquamation ein, unter welcher die Epidermis schwach violettrot erschien. Pigmentierte Spuren hielten sich noch einige Wochen lang. Analoge, wenn auch weniger prägnante Resultate erhielt er durch das gleiche Verfahren bei zwei anderen von Rotz genesenen Männern, während es bei den Kontrollpersonen höchstens unbedeutende Reizerscheinungen hervorrief. — Bei seinen Versuchen an Pferden hat MARTEL die Haut auf der Fläche zwischen Oberlippe, Nasenrücken, Jochbogen gewählt, weil sie hier ein Abrasieren der Haare unnötig macht und „so fein und zart ist, daß sie die geringste ödematöse Infiltration leicht erkennen läßt". Jedes Pferd erhielt drei oberflächliche Einschnitte mit geradem Messer (der oberste bleibt zur Kontrolle [DIETRICH]). Das Mallein wurde in einer Verdünnung von 1:4 aufgeträufelt. Außerdem versuchte er auch die Schleimhaut der Unterlippe zur Skarifikationsprobe zu benutzen. Seine Resultate fielen nicht sehr überzeugend aus, zum Teil weil das Pferdematerial nicht günstig für erste Versuche gewählt war insofern, als es vorher mehrfach subkutan malleïnisiert worden war.

Die umfassendsten Erfahrungen über die Hautreaktion beim Rotz hat SCHNÜRER[449] gesammelt, dessen Darstellung wir das Nachstehende entnehmen.

„T e c h n i k d e r R e a k t i o n e n. Die Reaktion bei unverletzter rasierter Haut heißt D e r m o r e a k t i o n (DR. LIGNIÈRES), die bei skarifizierter Haut, wobei die Skarifikationen bis ins Corium reichen, K u t a n r e a k t i o n (KR. PIRQUET), die Injektion in die Epidermis E n d e r m a l e, auch intrakutane (EDR. SEKYRA, MANTOUX und MOUSSU), die örtliche Reaktion auf subkutane Einverleibung von Malleïn S t i c h r e a k t i o n (StR. ESCHERICH) (auch lokal subkutane genannt)."

„Zur DR., KR., EDR. eignen sich am besten Hautstellen, an welchen die Haut verschieblich und zart ist, z. B. an der seitlichen Halsfläche. Unpigmentierte Stellen geben bessere Resultate als pigmentierte; verschiedene Hautstellen können bei einem und demselben Tiere verschiedene Resultate ergeben." SCHNÜRER stellt die EDR.

an der Schulter an. „Die KR. wird an der rasierten Haut am besten derart angestellt, daß mit einer Impflanzette zuerst die Kontrollstelle angelegt wird, dann die Lanzette in das Bakterienpräparat eingetaucht und zu beiden Seiten der Kontrollstelle analoge Impfinsertionen angelegt werden; die StR. und EDR. erfolgt mittels einer genau eingeteilten Spritze mit gut schließendem Kolben. Die Injektion muß bei EDR. rein dermal, d. h. in die obersten Schichten der Haut erfolgen, wie dies bei der Schleichschen Infiltrationsanästhesie geschieht, da eine subkutane Deponierung des Impfmateriales quantitativ veränderte Reaktionen erzeugt. Die DR. wird durch Einreiben von Mallein in die rasierte Haut mittels der Fingerkuppe oder des Daumenballens ausgeführt.“

„Verlauf der Reaktionen. Die KR. In den nächsten Minuten nach Anstellung der Probe tritt fast regelmäßig sowohl bei glyzerinhaltigen als auch bei glyzerinfreien Flüssigkeiten eine Schwellung sämtlicher Impfstellen, also auch der Kontrollstelle auf, die jedoch nicht spezifisch ist und nach kurzer Zeit verschwindet; bei positiver Reaktion geht sie jedoch unmerklich in die entzündliche Anschwellung über, welche durch das Auftreten eines scharfbegrenzten, in seiner Gestalt von der Form der Impfstriche abhängigen entzündlichen Oedemes charakterisiert wird. Der Grad der Entzündung ist verschieden: von leichter eben sicht- und tastbarer Schwellung in der Ausdehnung der Impfstriche bis zu einer enormen Anschwellung, welche die gesetzten Impfstellen weit überragt; nicht selten stellt sich entsprechend den Impfstrichen eine Bläscheneruption ein. Die Bläschen platzen alsbald, und der Inhalt trocknet zu Krusten ein. Bei derart hochgradigen Reaktionen schuppt sich auch später die Haut ab, und es bleibt dann auch eine unpigmentierte Narbe zurück; an solchen Stellen wachsen auch die Haare viel langsamer nach als an der anderen rasierten Haut. Bei den Sektionen rotziger Pferde findet sich das entzündliche Oedem tief in das subkutane Zellgewebe selbst bis in die darunterliegende Muskulatur vor, von zahlreichen Blutpunkten durchsetzt. Das Oedem ist auch als verschieden großer Knoten zu tasten und kann auch durch Aufheben der Hautfalte mittels eines dem Lydtinschen Meßstabe im kleinen nachgebildeten Instrumentes, sog. Schublehre (Kutimeter Lignières), direkt gemessen werden. Bei nichtpigmentierter Haut ist die erythematöse Rötung der Infiltration in der Umgebung deutlich zu sehen. Rotzige Pferde zeigen an den Stellen der Anschwellung hochgradige Empfindlichkeit. Das negative Resultat gibt sich durch den Mangel jeder Anschwellung bzw. durch eine geringe, der Kontrolle gleiche Schwellung zu erkennen; das Zweifelhafte steht zwischen beiden.

Die EDR. Sofort nach angestellter Probe zeigt sich die lege artis ausgeführte Injektion in Form einer erbsengrößen, über das Hautniveau hervorragenden Quaddel. Diese Quaddel wird in den nächsten Stunden flacher und geht bei positivem Ausfall unmittelbar in die entzündliche Schwellung über. Auch diese hat verschiedene Grade: von einer Anschwellung an der Schulter des Pferdes von 30·30·10 mm bis zu Schwellungen von 150·150·60 mm und dem Auftreten von daumendicken nach dem Buggelenke hinziehender Lymphstränge. Bei rotzigen Pferden ist die Reaktion außerordentlich schmerzhaft; das Oedem reicht tief in das darunterliegende Gewebe hinein; wiederholt konnte (Schnürer) an der Einstichstelle

Bläschen vorfinden. Das negative Resultat kennzeichnet sich durch das Fehlen jeder Anschwellung, das Zweifelhafte steht zwischen den beiden.

Die DR. Dieselbe tritt nach 6—8 Stunden in Form einer heißen, entzündlichen Anschwellung auf, die sich wenig scharf von der Umgebung abgrenzt; auch hier kann es zur Bläschenbildung kommen. Die Reaktion bleibt 1—2 Tage auf der Höhe und verschwindet dann allmählich.

Die StR. zeigt sich als ödematöse Anschwellung an der Injektionsstelle.

Die Lokalreaktionen verlaufen mit Ausnahme der EDR. und selbstverständlich der StR. ohne Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, Mattigkeit usw."

„Beurteilung der Reaktionen. KR. und DR. Als positiv sind beide Reaktionen zu betrachten, wenn mindestens eine deutlich sicht- und tastbare Anschwellung vorliegt. Hyperämie, vermehrte Temperatur, Bläschenbildung gestalten die Reaktionen zur absolut sicheren. Zweifelhaft ist die Reaktion, wenn die Anschwellung nur spurweise sicht- und tastbar ist.

Die EDR. ist am schwierigsten zu beurteilen, insofern bei gesunden Pferden nicht selten merkbare Anschwellungen auftreten können. Selbst zur Ausbildung von deutlich sichtbaren Lymphsträngen kann es bei gesunden Pferden kommen; allerdings ist diese Schwellung der Lymphstränge bei rotzigen Pferden unvergleichlich stärker ausgeprägt. Da scheint nun eine Beobachtung, die (Schnürer) regelmäßig bei rotzigen Pferden machen konnte, einen wertvollen Fingerzeig zur Beurteilung derartiger fraglicher Reaktionen zu geben: kranke Tiere beginnen unter dem Einflusse der EDR. zu fiebern und zeigen häufig trotz der geringen Dosis, welche um ein Vielfaches kleiner ist als die subkutane Dosis, eine „typische Kurve". (Schnürer) konnte bisher in allen darauf untersuchten Fällen von Rotz beobachten, daß eine einmalige, 24 Stunden nach Anstellung der Lokalreaktionen vorgenommene Temperaturmessung Fieber selbst bis über 40° erheben konnte. Eine derartige Temperatursteigerung ist bei gesunden Pferden auf EDR. nicht aufgetreten.

Die StR. bei Rotz ist als „örtliche Reaktion" bei der klassischen Subkutanreaktion bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. (Schnürer) kann nur bestätigen, daß sie bei gut 80 Proz. aller Pferde bei Verwendung von Trockenmallein in Karbolkochsalzlösung auftritt, wenn sie auch bei rotzigen Pferden stärker ausgebildet ist und bei kranken Tieren andererseits auch niemals gefehlt hat. Sie ist auch von der Fiebersteigerung unabhängig, insofern gesunde Pferde positive StR. bei negativer Allgemeinreaktion geben können. Es wäre nicht unmöglich, daß die Auflösung des Malleins in sterilem Wasser statt in 0,5-proz. Karbolsäure klarere Resultate gibt.

Wichtig ist ferner die Beobachtung, daß alle Lokalreaktionen, wenn auch selten, als Frühreaktionen, besser wohl Abortivreaktionen, und als Spätreaktionen, allerdings noch viel seltener, auftreten können. Der diagnostische Wert dieser abnormen Verlaufsarten ist erst festzustellen. Es dürfte für praktische Bedürfnisse genügen, die Beurteilung der Reaktionen nach 24 Stunden vorzunehmen".

„Verhalten der Reaktionen untereinander. Die KR. und DR. können ohne Schädigung ihres diagnostischen Wertes gleich-

zeitig an demselben Tiere angewendet, auch mehrmals mit vollem Erfolge innerhalb kurzer Zeit (1—2 Tage) wiederholt werden. Eine lange Zeit jedoch fortgesetzte Serie von Reaktionen scheint die Empfindlichkeit herabzusetzen; es scheint hierdurch ein ähnlicher Zustand einzutreten, wie er bei Wiederholung der SKR. (Subkutanreaktion) schon lange bekannt ist. Die Herabsetzung der Empfindlichkeit durch eine vorangegangene SKR. dürfte auch für die Lokalreaktionen gelten, insofern eine nicht länger als 30 Tage vorher ausgeführte SKR. die Lokalreaktionen verzögert und abschwächt. Das gleiche wird auch von der EDR. behauptet. Umgekehrt kommt eine Störung der SKR. durch gleichzeitige oder vorangegangene Lokalreaktionen nicht zustande; nur die EDR. soll die SKR. schädigen. Wiederholt wurde unter dem Einflusse einer nachträglichen SKR. das Wiederaufblühen bereits im Verschwinden begriffener Lokalreaktionen selbst bis zu einem vorher nicht erreichten Grade beobachtet. Sehr wichtig sind die Beobachtungen, daß kurz aufeinanderfolgende Lokalreaktionen sich in ihrer Wirkung zu summieren scheinen, sog. Sensibilisierung. Eine solche Sensibilisierung scheint nur bei kranken Tieren vorzukommen und hätte daher außerordentlichen Wert. Bei gesunden Tieren erzeugt eine wiederholte, im Verlaufe eines Monates vorgenommene KR. keine Ueberempfindlichkeit. In der Mehrzahl der Fälle verlaufen gleichzeitig angestellte Lokalreaktionen gleichsinnig; doch kommen hiervon sicher Ausnahmen vor. Die wichtigste ist die, daß bei der SKR. die StR. positiv, während die Allgemeinreaktion negativ ausfällt. Bei allen ungleichsinnigen Ausfällen ist die positive Reaktion die beweisende. Zur Erhöhung der Sicherheit der Resultate ist daher die Kombination mehrerer Lokalreaktionen unbedingt anzuraten."

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß Schnürer[450] hofft, mit Hilfe der Endermalreaktion ein exaktes Auswertungsverfahren für das Mallein liefern zu können. Er gründet seine Erwartungen auf die von ihm festgestellte Tatsache, „daß bei dieser Reaktion genau dosierte, an umschriebenen Hautstellen zur Einwirkung gelangende Mengen des Diagnostikum quantitativ je nach der Dosis verschieden starke Anschwellungen auslösen, deren Größe durch einfaches Messen auch mathematisch festgehalten werden kann", und daß derartige Endermalreaktionen „am selben Tier beliebig oft und auch gleichzeitig in beliebig großer Menge in Anwendung kommen können, ohne daß sich eine gegenseitige Störung der Proben ergibt".

D. Serodiagnostik.

Der Nachweis spezifischer Antikörper im Blute bei der Malleusinfektion hat dank gewissen Besonderheiten des Rotzantigens zum Teil bedeutend größere technische Schwierigkeiten bereitet als der Nachweis der entsprechenden Körper bei anderen bakteriellen Infektionen. Trotzdem verfügen wir gegenwärtig über drei Methoden, welche so weit durchgearbeitet sind, daß sie für praktische Zwecke verwendet werden können. Es gilt dieses in erster Linie von der Agglutinationsprobe und dem Komplementbindungsverfahren, in zweiter Linie von dem Präzipitinnachweis. Das Gesagte bezieht sich hauptsächlich auf die technische Sicherheit der Methoden; was ihre diagnostische Sicherheit anbetrifft, so sind über diese Frage die Akten

noch nicht geschlossen. Die Prüfung der Sera auf ihren spezifischen Opsoningehalt und die seroanaphylaktische Probe kommen für die Malleusdiagnose in praktischer Beziehung noch gar nicht in Betracht. Die Arbeiten auf diesem Gebiete haben kaum begonnen.

1. Agglutination.

Die Ergebnisse der Agglutinationsforschung auf dem Gebiete anderer Infektionskrankheiten, insbesondere des Abdominaltyphus, hatten den Gedanken nahegelegt, die Agglutination auch beim Rotz zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen. Im Jahre 1896 machte Mac Fadyean[278] einen vorläufigen Versuch in dieser Richtung mit dem Blute eines notorisch rotzkranken und eines gesunden Pferdes. Bald darauf wiederholte Foulerton das Experiment mit dem Blutserum eines an Rotz erkrankten Mannes, mehrerer gesunder Menschen und einiger (4) Typhuspatienten, sowie mit einer Probe von Diphtherieheilserum. Beide genannten Forscher hatten sich an die bei der Widalschen Typhusreaktion damals übliche Technik gehalten und infolgedessen das Serum, wie wir gleich sehen werden, in zu starken Konzentrationen (nur bis 1:20) auf die Rotzbacillen einwirken lassen, um brauchbare Resultate zu erzielen. Wladimiroff[555], welcher seine Arbeiten über Rotzagglutination gleichfalls im Jahre 1896 begonnen und darauf mit seinem Schüler Afanassieff fortgeführt hatte, teilte auf dem internationalen Kongreß zu Moskau 1897 mit, daß schon das Serum normaler Pferde in Verdünnungen bis zu 1:300 den Bac. mallei agglutiniert, während das Serum rotziger Pferde sich in noch weit schwächeren Lösungen aktiv erweist. Diese Tatsache ist dann auch von allen späteren Forschern auf diesem Gebiete berücksichtigt worden. Gegenwärtig ist die Technik der Rotzagglutination, besonders dank Schütz und seiner Schule, bis zu einer großen Vollkommenheit geführt.

Der Agglutinationsprozeß vollzieht sich bei den Rotzbacillen ziemlich langsam und gelangt nicht etwa in wenigen Stunden, sondern (an lebenden Bakterien) erst nach Tagen zum völligen Abschluß.

a) Makroskopisch stellt sich das Bild folgendermaßen dar. In Bouillonkulturen oder lege artis angefertigten Suspensionen erzeugen die Rotzbacillen eine so zarte Trübung, daß die einzelnen Partikel, welche die Trübung bedingen, selbst bei Lupenbetrachtung nicht zu unterscheiden sind. Auf Zusatz agglutinierenden Serums ballen sich die Bacillen mehr oder weniger zusammen, wodurch die Suspension ein gröber oder feiner gekörntes Aussehen erhält. Natürlich hängt die Art der Körnung von der Menge und der Stärke des hinzugefügten Serums ab; unter Umständen entstehen sehr bald große Flocken und Klumpen, zwischen denen die klare Flüssigkeit zu sehen ist. Allmählich sinken die agglutinierten Massen zu Boden, um dort einen lockeren Niederschlag zu bilden, der beim Schütteln des Reagenzglases, in Stückchen zerfallen, aufsteigt, — im Gegensatz zu dem Sediment, welches auch in gewöhnlichen Bouillonkulturen oder Suspensionen von Rotz entsteht, aber viel spärlicher und von zähschleimiger Konsistenz ist. Ob es zur völligen Aufklärung der Flüssigkeit kommt, hängt von dem Verhältnis der Bakterienmenge zur Menge und Stärke des Serums ab, denn wenn letzteres nicht imstande ist,

alle vorhandenen Bacillen in den Prozeß hineinzuziehen, so bleibt die Flüssigkeit gleichmäßig getrübt, und nur der Charakter des Bodensatzes weist auf die stattgehabte Agglutination hin. Wenn man mit lebenden Rotzbacillen arbeitet, so sieht man in den meisten Fällen, wie nach einiger Zeit die klar gewordene Flüssigkeit sich von neuem trübt infolge von Neuwuchs der Bacillen, welcher bedeutend üppiger zu sein pflegt als in gewöhnlichen Rotzkulturen. Der ganze Zyklus nimmt 3—7 Tage in Anspruch. Bei Benutzung abgetöteter Kulturen verläuft der ganze Prozeß bei weitem schneller (in 1—2 Tagen) und gewinnt noch dadurch an Deutlichkeit, daß die Sedimentierung leichter vor sich geht und jede Täuschung durch gleichzeitiges oder nachträgliches Wachstum von Bacillen ausgeschlossen ist. Wenn man mit karbolisierten Suspensionen arbeitet, so ändert sich der Bodensatz dem soeben beschriebenen gegenüber insofern, als er nicht eine lockere Masse, sondern ein kohärentes „Häutchen mit unregelmäßigen sternförmigen Grenzen“ bildet, während der Bodensatz nichtagglutinierter Rotzbacillen eine „runde knopfförmige Gestalt“ hat (Kleine). Bei Anwendung der Schütz-Miessnerschen „Testflüssigkeit“, die offenbar bakterienärmer ist als die Kleinesche, soll bei kompletter Agglutination unter der vollkommen klaren Flüssigkeitsschicht am Boden nur ein feiner Belag in Form eines Schleiers mit zackigem Rande entstehen, welcher beim Bewegen des Reagierröhrchens sich an dessen tiefster Stelle als unregelmäßige feine Masse ansammelt. Bei unvollständiger Agglutination ist zwar an der Wand der Bodenkuppe ein schleierartiger Belag sichtbar, eine vollkommene Klärung der Flüssigkeit tritt aber nicht ein.

b) Mikroskopisch läßt sich das Bild am besten bei schwacher Agglutination verfolgen. Es wird dadurch eingeleitet, daß die Molekularbewegung der Rotzbacillen immer schwächer wird. Die Konturen der einzelnen Individuen werden immer unregelmäßiger, und gleichzeitig gruppieren sich die meisten derselben zu Haufen, wo sie bald in Kügelchen, Körnchen, verschieden geformte Partikel zerfallen. Wenn Neuwuchs eintritt, so geht er nicht nur von den freigebliebenen Individuen aus, sondern auch von den agglutinierten Haufen; hierbei entstehen, wie früher erwähnt, nicht selten zunächst Wirrsale von langen ungeteilten Fäden.

Es ist a priori klar, daß der Agglutinationsprozeß sich unter dem Mikroskop bedeutend weiter verfolgen läßt, als mit unbewaffnetem Auge. Verdünnungen des Serums, welche die Trübung im Reagenzglase schon gar nicht mehr zu beeinflussen scheinen, erweisen sich im hängenden Tropfen noch als so weit aktiv, daß sie die Molekularbewegung aufheben und lockere, aus wenigen difformierten Individuen bestehende Verbände zustande bringen. Es entsteht nun die Frage, welche Minimalerscheinungen man noch als Beweis für eine stattgehabte Agglutination anzusehen berechtigt ist. Schnürer[446] betrachtet die Reaktion schon als positiv, wenn Häufchen von mindestens 6—10 Bacillen zu sehen sind. Nach Riemer besteht das Charakteristische in dem granulierten Aussehen selbst der kleinsten Häufchen, welche überdies so kohärent sind, daß sie sich beim Umrühren mit einer Platinnadel nicht verteilen lassen.

Technik. Für den erfahrenen Experimentator bietet die Agglutinationstechnik keinerlei Schwierigkeiten. Dem weniger Geübten drohen jedoch so zahlreiche Klippen, daß für ihn von einer gelegent-

lichen Anwendung dieses diagnostischen Verfahrens überhaupt nicht die Rede sein kann.

Ursprünglich wurden nur lebende Bakterien zu Agglutinationszwecken verwendet, wobei drei Methoden zur Anwendung kamen. I. Zu Bouillonkulturen des Bac. mallei wurden die zu prüfenden Sera in verschiedenen Proportionen hinzugesetzt (MAC FADYEAN[278], DEDIULIN[108], NIKOLSKY, JENSEN, RABIEAUX, ARPAD). II. Die flüssigen Kulturen wurden durch Bakterienemulsionen ersetzt, und zwar geschah die Aufschwemmung entweder in destilliertem Wasser (DEDIULIN[110], TIMTSCHENKO), oder in Kochsalzlösung (0,5 Proz. FOULERTON, 1 Proz. DEDIULIN[110]), oder endlich in Bouillon (BOURGES & MÉRY[58]), III. Zunächst wurden die Sera in den erforderlichen Verdünnungen zur Bouillon gefügt, und diese Mischungen erst nach Prüfung ihrer Sterilität mit Rotzbacillen beschickt (WLADIMIROFF[555], AFANASSIEFF, FEDOROWSKY).

Gegenwärtig prüft man die Agglutination bei Rotz ausschließlich mit abgetöteten Bakterien. Die ersten mißglückten Versuche in dieser Richtung stammen von NIKOLSKY. POKSCHISCHEWSKY tötete 2—3-tägige Bouillonkulturen im Autoklaven und fügte zu ihnen die erforderlichen Serummengen. FEDOROWSKY bereitete Serumbouillongemische, wie oben (sub III) beschrieben, und versetzte sie nach beendeter Sterilitätsprüfung mit gleichen Mengen einer im Dampftopf bei 110° erhitzten Emulsion von Rotzbacillen. WLADIMIROFF[558] kürzte dieses Verfahren dadurch ab, daß er die Sterilität der Gemische durch den Zusatz eines Körnchens Thymol sicherstellte. RABIEAUX empfahl die oben (sub I) beschriebene Methode dahin zu ergänzen, daß die mit Serum versetzten Kulturen bei 60—65° gehalten werden, wodurch die Rotzbacillen absterben und zufällig hineingeratene Keime ihre Bedeutung verlieren. KLEINE bediente sich nach KOCHS Weisung folgender Technik. Von der Oberfläche bei 60° abgetöteter Agarkulturen werden die Rotzbacillen mit einer Phenolkochsalzlösung (0,5 Proz. Phenol und 0,85 Proz. NaCl) abgewaschen und abgekratzt. Die Aufschwemmung wird darauf mit der gleichen Lösung bis zu schwach milchigem Farbenton verdünnt, rasch durch ein dünnes Papier filtriert und nach Verteilung in Reagenzgläser mit dem bezüglichen Serum versetzt. Diese Technik zur Darstellung der sogen. „Testflüssigkeit“ ist auch von SCHÜTZ und seiner Schule adoptiert worden. SCHNÜRER[446] benutzt zur Bestimmung der Emulsionsdichte einen von ihm nach dem optischen Prinzip des FÄSERschen Laktoskopes konstruierten Apparat. Welches Verfahren man auch wählen mag, immer hat man darauf zu achten, daß die Bakterien in der Emulsion sehr fein verteilt seien. MOORE, TAYLOR & GILTNER halten ein feines Verreiben der Kultur vor der Filtration für notwendig. FICKER schüttelt statt dessen die mit NaCl-Lösung (ohne Karbol) angefertigte Emulsion mit Glasperlen und setzt ihr erst nach dem Filtrieren und Sterilisieren (54°) 0,25 Proz. Karbolsäure und 4 Proz. Glyzerin zu. Nach AFANASSIEFF und JENSEN sind jedoch Glyzerinzusätze zu vermeiden, weil sie die Agglutinationsreaktion hemmen.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Wahl eines geeigneten Bakterienstammes. Ein jeder, der auf diesem Gebiete gearbeitet, hat die Erfahrung gemacht, daß die Rotzbakterien überhaupt zu den relativ schwer agglutinierbaren gehören, und daß bei weitem nicht alle Stämme für die praktische Ausführung der Agglutinationsprobe verwendet werden können. „Die verschiedenen Rotzstämme besitzen eine sehr verschiedene Agglutinabilität, und zwar ist die Verschiedenheit nicht nur in der Höhe des Titers zu finden, sondern auch in der

Gleichmäßigkeit ihrer Agglutinierbarkeit gegenüber den einzelnen Seren" (Sustmann). Schnürer[446] teilt mit, unter 14 Rotzstämmen verschiedener Herkunft nur einen einzigen gefunden zu haben, der den praktischen Anforderungen genügte, d. h. konstant von allen Rotzseris agglutiniert wurde. Hierzu kommt noch, daß die Agglutinierbarkeit irgendeines gegebenen Stammes keine beständige Größe ist, sondern bedeutenden Schwankungen unterliegen kann, deren Ursachen bisher noch nicht genügend aufgeklärt sind. Während Schütz & Miessner anfänglich eine konstante Agglutinabilität ihrer Kulturen dadurch zu erzielen suchten, daß sie sie immer nur frisch aus dem Meerschweinchen gezüchtet benutzten, fanden sie später, daß solche „frisch aus dem Tierkörper gezüchtete Bakterien für die Agglutination ungeeignet sind" (Miessner[304]) und änderten ihre Vorschrift dahin ab: „Rotzbacillenkulturen werden 2 Monate lang unter 16-tägigem Umzüchten auf Agar-Agar mit 2,5 Proz. Glyzerinzusatz gehalten, dann machen sie eine Meerschweinchenpassage durch und werden wieder auf Glyzerinagar übertragen" (Pfeiler[368]). Sustmann hält häufige Tierpassagen überhaupt für zwecklos und gibt, gestützt auf eine 12-monatliche Erfahrung, der künstlichen, konsequent durchgeführten Fortzüchtung auf Glyzerinagar (wöchentliche Ueberimpfung) den Vorzug. Endlich rühmt Pawlowitsch die sogen. I. Vaccine Koneffs, d. i. jahrelang auf künstlichen Nährmedien fortgezüchtete Rotzkultur, als das geeignetste Antigen, wegen ihrer leichten und konstanten Agglutinabilität und wegen ihrer herabgesetzten Virulenz. Immerhin ist es notwendig, jede neubereitete Rotzbacillenaufschwemmung mit Hilfe eines oder mehrerer Rotzsera von bekanntem Agglutinationstiter auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

Was die Haltbarkeit der Testflüssigkeit anbetrifft, so gehen die Erfahrungen der einzelnen Experimentatoren hierin stark auseinander. Nach Schütz & Miessner hält sie sich, im Dunkeln bei 4—6° C aufbewahrt, 2—3 Wochen lang, nach Way wenigstens 1 Jahr. Schulz fand, daß sie sich „bei Aufbewahrung im Eisschrank 4 Monate hindurch haltbar erweisen kann, jedoch wird ihre Agglutinabilität im Laufe der Zeit dabei um ein geringes erhöht". Sustmann gibt an, daß eine Testflüssigkeit, welche bei Zimmertemperatur gehalten wird, nur 8 Tage lang verwendbar bleibt, während King & Houghton den Termin unter gleichen Bedingungen auf 6 Monate und mehr bemessen.

Die zu untersuchenden Sera. Die Blutentnahme zum Zweck der Serumgewinnung geschieht gewöhnlich durch Venaepunktion. Bei Pferden wählen die meisten hierzu die Vena jugularis, Schnürer[446] zieht eine Hautvene des Gesichts vor; unter Umständen kann auch das vom Kadaver genommene Blut (Rabieaux) zur Untersuchung gelangen. Ob arterielles oder venöses Blut verwendet wird, scheint in praktischer Beziehung von geringem Belang zu sein; während nach Fedorowsky das arterielle Blut eine etwas höhere Agglutinationsfähigkeit zu besitzen scheint, ist Sustmann geneigt, eine solche, wenn überhaupt, so dem venösen Blute zuzuschreiben.

Die Manipulationen, sowohl beim Aderlaß als auch bei der Serumgewinnung, sind möglichst unter aseptischen Kautelen auszuführen, denn obwohl gewisse antiseptische Zusätze, wie sogleich zu besprechen ist, die Reaktion selbst nicht stören, so sind dieselben dennoch im Interesse längerer Konservierung der Serumproben nicht

erwünscht. Während das Serum an sich, kühl und dunkel aufbewahrt (nach Afanassieff, Fedorowsky, Stanciu), bis fast zu einem Jahre und (nach Sustmann) sogar bis zu 2 Jahren keine Einbuße an seinem Agglutinationstiter erfährt, so beginnt letzterer in den karbolisierten Serumproben schon nach 2—3 Monaten allmählich abzunehmen (Schulz). Selbst ohne alle Vorsichtsmaßregeln entnommene und in unkonserviertem Zustand eine Woche lang bei Sommerhitze aufbewahrte Blutproben sollen nach Schulz noch unbedenklich zur Agglutinationsreaktion Verwendung finden können, da „schwache Fäulnis auf die Agglutinine eine wesentlich schädigende Wirkung nicht ausübt". Fedorowsky hat seine Sera bei zweifelhafter Sterilität durch Tonkerzen filtriert, ohne eine Abnahme ihrer Agglutinationskraft zu bemerken; jedoch konnte Schulz konstatieren, daß die Filtration durch Papier, Asbest und Berkefeldkerzen die Rotzagglutinine bisweilen zum Teil zurückhält.

Aufbewahrung der Sera in der Kälte ist unbedenklich, da selbst sehr niedrige Temperaturen (zuwider den Ansichten von Nikolsky und Timtschenko) für die Agglutinine indifferent sind; nur muß zugleich für Ausschluß selbst zerstreuten Lichtes (wie schon Fedorowsky gezeigt hat) gesorgt werden.

Was den Zusatz von Antisepticis anbetrifft, so wird im Laboratorium des Verfassers (nach Shirnoffs Untersuchungen) dem Thymol in Form eines resp. einiger kleiner Kristalle der Vorzug gegeben. In Deutschland wird offenbar ausschließlich (nach dem Vorbilde von Schütz & Miessner) 0,5 Proz. Karbol zugesetzt. Gleicherweise kann Lysol und in 10-fach schwächerer Konzentration auch Sublimat verwendet werden, während Formalin nicht zu gebrauchen ist (Schulz).

Die Einwirkung höherer Wärmegrade auf die Agglutinationskraft des Serums hat eine verschiedene Beurteilung erfahren. Fedorowsky und Stanciu sahen eine Schwächung der Sera schon nach einer Erwärmung auf 50—55°. Einstündiges Erhitzen auf 60—65° soll nach Bonome[48] völlige Zerstörung der Agglutinine zur Folge haben, während es nach Rabieaux ohne jeglichen Einfluß auf dieselben ist. Hierbei ist freilich von Belang, ob die Sera in verdünntem oder unverdünntem Zustande den genannten Temperaturen ausgesetzt werden, wie aus den Versuchen von Schulz besonders deutlich hervorgeht. In letzterem Falle ist eine Schädigung der Agglutinine weniger zu befürchten, ein Umstand, der bei der Versuchsanordnung der Agglutinationsprüfung ins Gewicht fällt.

Erhöhte Körpertemperatur der zu untersuchenden Pferde ist keine Kontraindikation für die Blutentnahme.

Versuchsanordnung. Da es die Aufgabe des Versuches ist, nicht nur die Frage zu lösen, ob ein gegebenes Serum überhaupt agglutinierende Eigenschaften dem Bacillus mallei gegenüber besitzt, sondern zugleich seinen Gehalt an Rotzagglutininen festzustellen, so muß das Serum in verschiedenen Verdünnungen zur Prüfung verwendet werden. Der Grad der äußersten noch wirksamen Verdünnung bezeichnet den Agglutinationswert oder Titer des Serums. Hierbei ist es nicht gleichgültig, ob die Beobachtung mit Hilfe des Mikroskopes oder mit bloßem Auge ausgeführt wird, da in ersterem Falle stets höhere Werte erhalten werden als in letzterem. Handelt es sich um sehr exakte Wertbestimmungen, so halte ich eine mikroskopische Prüfung der Grenzverdünnungen für unerläßlich. — Immer

ist bei Angabe von Agglutinationswerten hinzuzufügen, ob dieselben makroskopisch oder mikroskopisch gewonnen worden sind.

In bezug auf die Herstellung der Serumverdünnungen und ihre Mischung mit den Bakteriensuspensionen gelten hier die allgemeinen für die Agglutinationstechnik angenommenen Regeln, die von den verschiedenen Autoren geübten Verfahren bieten in dieser Beziehung keine prinzipiellen Unterschiede*). Bei der Rotzagglutination ist nur darauf zu achten, daß die Prüfungsgemische eine genügend umfangreiche Skala von Serumverdünnungen darstellen, und zwar mindestens bis 1:2000.

Was die geeignetste Temperatur für die Agglutinationsreaktion beim Malleus anbetrifft, so gehen hierin die Ansichten der Beobachter zum Teil etwas auseinander. Die meisten halten sich freilich an die Blutwärme (37°). Rabieaux aber findet den Ablauf der Reaktion bei 60 bis 65° beschleunigt, während nach Schulz dieser Wärmegrad schädigend und zerstörend auf den Agglutinationsvorgang wirkt. Sustmann hinwiederum betrachtet die Zimmertemperatur als das Optimum, und zwar nicht nur für den zeitlichen Ablauf, sondern auch für den Wirkungsgrad der Rotzagglutinine, indem sie hier höhere Werte zeigen als bei 37 oder 55° C. Im allgemeinen kann die Regel gelten, daß die Versuchsröhrchen nach vollendeter Mischung auf 24—48 Stunden in den Brutschrank (37°) gestellt werden.

Die Dauer der Beobachtungszeit hängt offenbar sowohl von den Eigenschaften der angewandten Rotzbacillen als auch von denen der untersuchten Sera ab. Im günstigen Falle ist die Reaktion nach 20 bis 24 Stunden schon völlig abgelaufen. Da jedoch auch so träge Reaktionen vorkommen, die selbst nach 48 Stunden noch nicht beendet sind, so ist es das rationellste, im Laufe des zweiten Tages mehrere „Ablesungen" zu machen, bis Konstanz der Resultate eingetreten ist. Demnach kann man nicht mit Sicherheit darauf rechnen, mittels der bisher beschriebenen Agglutinationstechnik die Rotzdiagnose vor Ablauf von 2 Tagen zu stellen. Daher benutzt man schon vielfach das von Gaehtgens vorgeschlagene Beschleunigungsverfahren, wonach man das spontane Zubodensinken der Agglutinate nicht abwartet, sondern durch mäßiges Zentrifugieren abkürzt. Müller[314] hat zuerst über die Applikation dieses Verfahrens bei der Malleusdiagnose berichtet: „Der positive oder negative Ausfall der Agglutination beim Schleudern in einer Wasserzentrifuge mit nicht allzuhoher Umdrehungszahl (ist) nach 10—15 Minuten erkennbar." „Beim Zentrifugieren der Röhrchen in der elektrisch betriebenen Zentrifuge mit hoher Umdrehungszahl (ca. 2000 pro Minute) läßt sich das Ergebnis der Agglutination schon mit aller Sicherheit nach 5 Minuten langem Schleudern feststellen."

Miessner[304] ist zu ebenso befriedigenden Resultaten gelangt, bei einer etwas abweichenden Technik. Gewöhnliche Zentrifugen-

---

*) Ein besonders zu erwähnendes Verdünnungsverfahren, welches augenscheinlich der von Jacobsthal und von Berestneff geübten Dosierungsmethode für Trockensera nachgebildet ist, haben die amerikanischen Forscher King & Houghton für die Rotzagglutination ausgearbeitet. Aus Filtrierpapier von bestimmter Dicke und Konsistenz werden runde Scheiben von verschiedener Größe angefertigt, welche nach empirischer Feststellung bestimmte Quantitäten Serum aufsaugen. Durch Einführen der serumgetränkten Scheiben in abgemessene Mengen von Testflüssigkeit werden die gewünschten Verdünnungen erhalten.

gläschen wurden genau in derselben Weise beschickt, wie für die langsame Sedimentierungsmethode und dann zunächst 10 Minuten lang bei 37 ° C gehalten. Hierauf erst erfolgte das Ausschleudern, und zwar genügten hierzu in der Wasserzentrifuge (1000 Umdrehungen) 10 Minuten, in der elektrischen (4000 Umdrehungen) schon 3 Minuten. Vor längerem Zentrifugieren warnt er, da sonst zu feste Niederschläge erhalten werden können. SCHÜTZ[459] empfiehlt in seiner letzten Publikation die Röhrchen vor dem Zentrifugieren auf eine halbe Stunde bei 37 ° C zu halten.

Von dem Reaktionsbild, welches nach der Zentrifugiermethode gewonnen wird, gibt MÜLLER folgende Beschreibung: „Der feinzackige durchscheinende Rand des ausgeschleuderten unregelmäßig geformten Belages in der Glaskuppe, das besonders zähe Zusammenkleben der agglutinierten Bacillen und deren deutliche Flockenbildung beim Schütteln lassen beim Vergleich mit dem besonders scharf und gleichmäßig gerandeten, jedoch leicht aufwirbelbaren Belag des Kontrollröhrchens keine Zweifel bei der Beurteilung des Ausfalles der Reaktion aufkommen“. MIESSNER fand, daß das Aussehen des Bodensatzes der in Ruhe befindlichen zentrifugierten Proben nicht immer charakteristisch genug ist, um allein die Frage, ob Agglutination stattgehabt hat, zu entscheiden. Häufig bildet der Bodensatz bei nicht agglutinierenden Seris einen „undurchsichtigen, scharf begrenzten Bacillenklumpen“, zuweilen aber auch einen „ausgebreiteten durchsichtigen“ Belag. „Bei den Röhrchen, in denen Agglutination eingetreten ist, befindet sich meist eine zentrale, auf der Höhe der Kuppe gelegene völlig durchsichtige Stelle, die von einem etwas dichteren, ca. 0,5 cm breiten Ring umgeben ist. Um diesen Ring liegt eine zweite, breitere weiße Zone, die sich schließlich in feine Körnchen auflöst“. Weiter sagt MIESSNER: „Wie erwähnt, sind aber die Niederschläge keineswegs immer ausschlaggebend für die Beurteilung des Agglutinationswertes. Dagegen ist der durch Schütteln des Röhrchens aufgewirbelte Bodensatz in seiner Form so charakteristisch, daß er völlig zur Diagnose ausreicht und weder zu Verwechslungen noch Zweifeln Anlaß gibt . . . Agglutiniert das Serum, so sehen wir, wie mehr oder weniger große Körnchen und Flocken in der Flüssigkeit emporsteigen, die selbst bei kräftigem Schütteln bestehen bleiben und in der sonst klaren Flüssigkeit gut zu sehen sind. Ganz anders verhält sich dagegen der Bodensatz eines nicht agglutinierenden Serums. Er erhebt sich bei vorsichtigem Schütteln in Form eines zusammenhängenden korkzieherartig gewundenen Zopfes, etwa wie der Bodensatz mancher Bouillonkulturen. Schüttelt man kräftiger, so löst sich der Zopf schleierförmig auf und trübt die ganze Flüssigkeit gleichmäßig. Von irgendeiner Körnung oder Flockung ist nichts zu sehen“. PFEILER spricht zwar auch von dem Bilde des aufgewirbelten Bodensatzes, findet aber sein Aussehen auch schon im Ruhezustande für die Diagnose genügend charakteristisch. Er unterscheidet die Bildung von „Schleiern“ und „Flocken“, welche als Zeichen stattgehabter Agglutination anzusehen sind, von der „Punktbildung“ und deren Vorstadium, der „Ring- oder Kraterbildung“, welche auf Fehlen der Agglutination deuten. Bei schwach positivem Ausfall der Reaktion findet sich „Schleier- oder Flockenbildung mit bald kleinem, bald größerem Punkte“.

Ein anderes Beschleunigungsverfahren, welches ASAKAWA bei der Typhusagglutination gute Resultate gegeben hat, besteht in der sogen. „Gefriermethode“. SUSTMANN hat versucht, dieses Verfahren auch beim Rotz anzuwenden, indem er seine Agglutinationsproben $^1/_2$ bis 1 Stunde in einer Kältemischung bis —17 ° C durchfrieren ließ, jedoch mit völlig negativem Erfolge.

Endlich sei noch auf die in technischer Beziehung wichtige Beobachtung von SUSTMANN aufmerksam gemacht, daß auch Rotzsera nach längerer Aufbewahrung (mit Karbolzusatz) sogen. „paradoxe Agglutination“ zeigen können. Während sie noch in höheren Verdünnungen ihren vollen Agglutinationstiter bewahrt haben, erweist sich ihre Aktivität gerade in den geringeren Verdünnungen herabgesetzt. Diese Möglichkeit ist für Nachprüfungen zweifelhafter Sera, sowie

für die Benutzung aufbewahrter Sera „von bekannten Agglutinationswert“ im Augen zu behalten.

Beurteilung der Beobachtungsresultate. Der Agglutinationswert eines Serums läßt sich mit großer Genauigkeit feststellen. Es fragt sich nunmehr, welche Schlüsse aus den erhaltenen Zahlen für die Malleusdiagnose gezogen werden können. Bis zu welchem Titer haben wir es mit Normalagglutininen für den Bac. mallei zu tun, und von welchem Titer aufwärts mit spezifischen Rotzagglutininen? Eine knappe Antwort kann auf diese Frage schlechterdings nicht gegeben werden, denn einerseits unterliegt der Gehalt an Agglutininen im Serum rotzfreier Pferde (auf diese Tiergattung kommt es ja hauptsächlich an) sehr weiten Schwankungen und kann Werte bis zu 1:1000 erreichen, während anderseits bei authentisch rotzkranken Pferden Werte von nicht mehr als 1:400 angetroffen werden können. Somit haben wir es zunächst mit zwei Grenzwerten zu tun, oberhalb und unterhalb deren die Diagnose auf die Anwesenheit von Rotzagglutininen ohne weiteres gestellt werden kann. Dazwischen aber liegt die breite Zone mit den Werten von 400—1000, deren Deutung mit Schwierigkeiten verbunden ist. Eine experimentelle Unterscheidung der Normalagglutinine von den spezifischen Rotzagglutininen ist nicht möglich (Andrejeff). Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, müssen wir in jedem Falle nachstehenden Ergebnissen der Beobachtung und experimentellen Forschung Rechnung tragen.

Das Blut normaler Individuen besitzt den Rotzbacillen gegenüber bereits eine recht bedeutende Agglutinationsfähigkeit, wie nachstehende Tabelle zeigt, welche der Arbeit Fedorowskys, den ältesten Untersuchungen auf diesem Gebiete, entnommen ist.

Species	Makroskopische Reaktion	Mikroskopische Reaktion
Meerschweinchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 500
Pferde	1:165—1: 330	1: 330—1: 500
Kaninchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 650
Katzen	1:200—1: 250	1: 330—1: 650
Ochsen	1:250	1: 500—1: 650
Hunde	1:100—1: 500	1: 250—1:1000
Menschen	1:165—1: 500	1: 330—1:1000
Schafe	1:250—1: 330	1: 330—1:1000
Ziegen	1:250—1: 500	1: 330—1:1000
Schweine	1:330—1: 500	1: 500—1:1000
Rinder	1:330—1: 500	1: 830—1:1000
Ratten	1:330—1: 630	1: 830—1:1000
Geflügel *)	1:665—1:1000	1:1000—1:1250

Die angeführten Zahlen haben natürlich nicht die Bedeutung absoluter Werte, sondern nur diejenige vergleichender Werte, entsprechend der seinerzeit angewandten Technik.

Was speziell das Blut normaler Pferde anbetrifft, so ist es bei deren Geburt offenbar fast frei von Normalagglutininen für den Bac. mallei. Schnürer[449] fand bei einem dreiwöchentlichen Saugfohlen den Wert 1:40, Sustmann bei einem 2 Monate alten Exemplar

*) Hühner, Tauben, Enten, Gänse.

sogar 1:10—13 und bei etwas älteren (4 und 5 Monate) ebenfalls 1:40. Im zweiten Lebensjahr beträgt er nach den Beobachtungen von SUSTMANN und von SCHULZ 100—200, um darauf weiter anzusteigen. Zwar hat sich hierfür noch keine bestimmte Gesetzmäßigkeit aufstellen lassen, immerhin aber konnte SCHULZ konstatieren, daß im allgemeinen der sog. Grenzwert 400 nach dem vierten Lebensjahre häufiger überschritten wird, als in jüngerem Alter. Werden demnach höhere Werte (innerhalb der „zweifelhaften Zone") bei jungen Pferden angetroffen, so erwecken sie von vornherein mehr Verdacht auf Rotzinfektion als bei älteren Tieren. Ferner ist festgestellt, daß der Gehalt des Blutes an Normalagglutininen bei ein und demselben Pferde gewissen Schwankungen unterworfen sein kann. Dieselben vollziehen sich nach SCHÜTZ & MIESSNER und nach SCHULZ nur in längeren Zeiträumen, jedoch haben SUSTMANN und SCHNÜRER [447] solche auch schon binnen 2—6 Wochen auftreten gesehen.

Der Einfluß heterogener Erkrankungen auf den Agglutinationstiter bei rotzfreien Pferden ist schon von den älteren Autoren FEDOROWSKY, BOURGES & MÉRY [59], ARPÁD beobachtet worden und unterliegt keinem Zweifel mehr, obwohl er von einigen Autoren geleugnet wurde. Die positiven Befunde sind in diesem Falle ausschlaggebend. FEDOROWSKY fand eine Steigerung des Titers in geringem Grade bei der Druse und verschiedenen Katarrhen der Luftwege, in stärkerem bei Pleuropneumonie, Septikämie, Influenza; SCHÜTZ & MIESSNER haben dieses für die Pleuropneumonie, SUSTMANN für die Druse bestätigt. Letzterer hat außerdem auch bei der Tuberkulose der Pferde einen höheren Agglutinationswert konstatiert, was mit den älteren Beobachtungen von FEDOROWSKY an Meerschweinchen im Einklange steht. Es ist jedoch zu bemerken, daß es sich in keinem dieser Fälle um Werte handelte, die über die „zweifelhafte Zone" hinausreichten.

Bei rotzig infizierten Individuen muß naturgemäß die agglutinierende Fähigkeit des Blutes für den Bacillus mallei ansteigen. Nach BOURGES & MÉRY [58] beginnt bei Meerschweinchen die Steigerung nicht vor 9 Tagen nach der Infektion; die frühesten von FEDOROWSKY beobachteten Termine sind für Meerschweinchen 10, 11, 12 Tage, für Katzen 7, 10, für Kaninchen 12, 15, für Hunde 9 Tage. Letzgenannter Beobachter konnte außerdem feststellen, daß nach nicht tödlich verlaufender Rotzinfektion von Kaninchen, Schafen, Ziegen und Hunden die anfänglich sehr bedeutend erhöhte Aktivität des Serums mit der Zeit wieder zu ihrem Ausgangswert zurückkehrt. SCHÜTZ & MIESSNER haben diese Verhältnisse an einigen Pferden sehr exakt studiert und sind zu folgendem Ergebnis gelangt: 5—7 Tage nach der Infektion beginnt der Agglutinationstiter zu steigen, zeigt 4—5 Tage lang eine schnelle Zunahme, erreicht am 10.—11. Tage seinen Höhepunkt und hält sich auf diesem etwa 4 Wochen, um darauf in Absätzen wieder abzusinken, so daß er bei chronischem Verlauf der Krankheit bis tief in die „zweifelhafte Zone" hinabsteigen kann. Diese von SCHÜTZ & MIESSNER gefundenen Termine sind natürlich nicht als endgültig feststehende zu betrachten, sondern können durch weiter gesammelte Erfahrungen Verschiebungen nach der einen oder anderen Richtung hin erfahren (SCHNÜRER [449], SCHÜTZ, BONOME [48]).

Die Rotzintoxikation hat gleichfalls eine Steigerung der agglutinierenden Fähigkeit des Blutes zur Folge. Schon die üblichen

Malleïninjektionen zeigen einen solchen Effekt, wie Arpád an gesunden Pferden, Fedorowsky an Meerschweinchen und Hunden festgestellt haben. Zurkan erreichte dasselbe durch Einführung der verschiedensten Rotzantigene bei gesunden Pferden. Pokschischewsky war der erste, welcher nachwies, daß selbst bei rotzigen Pferden durch das Malleïn der Agglutinationswert des Blutes noch weiter in die Höhe getrieben werden kann. Schütz & Miessner, welche offenbar mit den Arbeiten ihrer ausländischen Vorgänger nicht bekannt waren, leugneten anfänglich auf Grund zweier Beobachtungen den Einfluß der Malleïnisation auf die Agglutination und haben vielleicht auch eine Zeitlang einen gewissen Kreis in diesem Sinne beeinflußt. „Allgemein angenommen" war ihre Ansicht jedenfalls niemals, wie Miessner[303] irrtümlicherweise voraussetzte, als er sie selbst durch eine Reihe äußerst sorgfältiger Beobachtungen widerlegte. Er überzeugte sich davon, daß am 5.—7. Tage nach der Malleïneinspritzung der Agglutinationswert anfängt zu steigen, etwa am 14. Tage seinen Höhepunkt erreicht, um auf demselben kurze Zeit zu bleiben und dann wieder langsam zu sinken, so daß nach 4 bis 6 Wochen*) der Ausgangswert wieder erreicht ist. Dieser Effekt tritt aber offenbar nur dann ein, wenn der Ausgangswert bei gesunden wie bei rotzigen Pferden ein für ihre Verhältnisse relativ niedriger war. Im entgegengesetzten Falle kann sich die Malleïninjektion als wirkungslos auf den Agglutinationstiter erweisen. Was die absolute Höhe anbetrifft, die der Titer gesunder Pferde unter dem Einfluß des Malleïns erreichen kann, so gibt ihn Miessner[303] auf 1000—1500 an. Nach Sustmann „beträgt die Steigerung durchschnittlich 150 Verdünnungseinheiten und erreicht im Maximum 500 Verdünnungseinheiten".

Von besonderem praktischen und theoretischen Interesse ist endlich noch die von Koneff beobachtete und von Pawlowitsch näher studierte Tatsache, daß der Agglutinationstiter des Serums rotzkranker Pferde deutlichen Schwankungen nach beiden Seiten hin unterworfen sein kann, wenn der Blutentnahme eine körperliche Ermüdung vorausgegangen ist.

Aus all den soeben mitgeteilten Erfahrungen über die Faktoren, welche auf das Steigen oder Sinken des Rotzagglutinationswertes von Einfluß sein können, geht zur Evidenz hervor, daß eine schablonenmäßige Beurteilung der erhaltenen Prüfungsresultate absolut unzulässig ist. Selbst wenn ein Agglutinationswert unter 400 erhalten wird, sind wir noch nicht berechtigt, das betreffende Pferd vom Rotzverdacht freizusprechen, falls wir nicht die absolute Gewißheit haben, daß es in den der Blutentnahme vorausgegangenen 2 Wochen einer Infektionsgefahr nicht ausgesetzt gewesen ist. Sonst ist eine Wiederholung der Prüfung unerläßlich. Bei Werten, welche über 1000 liegen, erhalten an Pferden ohne jegliche klinische Symptome von Rotz, muß man eine vorausgegangene Malleïnisation mit Sicherheit ausschließen können, um einem Trugschlusse aus dem Wege zu gehen. Auch hier kann die Sachlage eventuell durch Nachprüfungen geklärt werden. Was vollends die Werte der „zweifelhaften Zone" (400—1000) anbetrifft, so sind hier die verschiedensten Möglichkeiten geboten, falls nicht durch klinische Rotzsymptome die Zweifel behoben werden. Es kann sich handeln: um individuell hohen Gehalt an Normal-

*) Nach Schnürer[449] kann jedoch die Steigerung ein Jahr lang anhalten.

agglutininen, um die Einwirkung einer heterogenen Erkrankung, um den absteigenden Schenkel der Agglutinationskurve eines Pferdes mit chronischem okkulten Rotz, um die negative Phase nach Anstrengungen. Obwohl auch in einem Teil dieser Fälle periodische Wiederholungen der Agglutinationsprobe von Nutzen sein können, so werden wir doch immer in einem anderen Teil der Fälle unsere Bemühungen mit dem Resultat „non liquet“ abschließen müssen. Mithin ist das Agglutinationsverfahren zwar ein sehr wertvolles diagnostisches Hilfsmittel, bedarf aber der Ergänzung durch andere spezifische Prüfungsmethoden. In diesem Punkte sind gegenwärtig wohl alle Forscher einig, welche über eigene Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügen.

Zum Schluß seien noch die warnenden Worte der wärmsten Verfechter der Agglutinationsprüfung beim Rotz, Schütz und Miessner, wiedergegeben: „Im übrigen halten wir es für ausgeschlossen, daß die Agglutinationsprüfung durch Ungeübte ausgeführt wird. Die Züchtung geeigneter Rotzbacillenstämme, die Abtötung derselben, die Herstellung der Testflüssigkeit, das Titrieren und namentlich das Urteil darüber, ob ein Niederschlag schon als spezifisch anzusehen ist oder nicht, können nur in Laboratorien und durch Männer gemacht werden, die über ausreichende Fertigkeit und Erfahrung verfügen.“

2. Präzipitation.

Das von Kraus entdeckte Präzipitationsphänomen gewinnt nach den Forschungen der allerjüngsten Zeit immer mehr an Bedeutung in der Methodik der Rotzdiagnose. Bei dem Ausbau einer einfachen und praktisch verwendbaren Technik zum Nachweis der spezifischen Malleuspräzipitine sind zum Teil dieselben Schwierigkeiten zu überwinden, mit denen im Anfang die Malleusagglutination zu kämpfen gehabt hat, so vor allem das Vorhandensein von Normalpräzipitinen im Blute gesunder Individuen.

Die ersten Versuche auf diesem Gebiet stammen aus dem Jahre 1900. Dediulin[109] erwähnt kurz einen Versuch, bei dem er als Antigen filtrierte Kulturen und Mallein benutzte: „Auf Zusatz von Serum rotziger Pferde trat die Reaktion ein, d. h. in der anfangs klaren Flüssigkeit bildete sich ein Niederschlag nach einem Aufenthalt von mehreren Stunden im Thermostaten.“ Ein Kontrollversuch mit normalem Pferdeserum scheint nicht gemacht worden zu sein. Wladimiroff[557] mischte Rotzserum sowie normales Serum von Pferden mit dem Filtrat einer 46-tägigen glyzerinfreien Bouillonkultur in bestimmten Proportionen von 1:2 bis 1:40. Beide Serumarten gaben Niederschläge von fallender Menge, mit dem Unterschiede jedoch, daß bei dem Rotzserum sich die Präzipitation bis zur Verdünnung 1:20 verfolgen ließ, während sie beim Normalserum nur bis 1:10 reichte. Die Wiederholung der Versuche mit Filtraten verschiedener Rotzkulturen ergab ungleiche Resultate und ließ ihn nicht zur Aufstellung bestimmter Normen für die Präzipitationsprobe kommen.

Einige Jahre später nahm Shirnoff[477] im Laboratorium des Verfassers die Versuche wieder auf. Als Antigen dienten glyzerinfreie Bouillonkulturen verschiedenen Alters, welche teils lebend, teils abgetötet, durch Tonkerzen filtriert waren, ferner Filtrate von Bakterienaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung und endlich das gewöhnliche russische glyzerinhaltige Mallein. Die Sera rotzkranker und

rotzfreier Pferde wurden zu den Antigenen im Verhältnis von 1:2 bis 1:100 hinzugefügt. Nach mehrtägiger Beobachtung, teils bei Zimmertemperatur, teils im Brutschrank, wurden die Gemische zentrifugiert und die Präzipitatmenge bis auf 0,001 cm genau bestimmt. Trotz sorgfältigster Arbeit gelang es auch Shirnoff nicht zu befriedigenden Resultaten zu kommen; denn obwohl gewisse quantitative und qualitative Unterschiede in der Präzipitationsreaktion der Sera rotzkranker und rotzfreier Pferde nicht zu verkennen waren, so genügten sie doch nicht, um als Basis für eine praktisch verwendbare diagnostische Methode zu dienen.

Auch Bonome[48] ist zu keinen befriedigenderen Resultaten gelangt. Er verfertigte sich drei verschiedene Antigene: 1. durch lange Zeit bei niedriger Temperatur getrocknete und infolgedessen abgestorbene Rotzagarkulturen wurden im Mörser mit feinem sterilen Glassand aufs feinste verrieben, dann mit wässeriger Glyzerinlösung extrahiert und darauf durch Berkefeld-Kerzen filtriert; 2. frische bakterienreiche Gewebe (Milz, Leber, Lymphdrüsen, Blut) rotzkranker Katzen wurden derselben Bearbeitung unterworfen wie die Agarkulturen; 3. Bouillonkulturen wurden durch Filtration von ihren Bakterien befreit. Die untersuchten Sera stammten von gesunden, rotzkranken und rotzverdächtigen Pferden, sowie von gesunden und rotzkranken Katzen und Meerschweinchen. Sie wurden zu den Filtraten im Verhältnis 1:4 bis 1:12 zugesetzt. Die Versuchsergebnisse fielen verschieden aus, je nachdem welche Art der drei beschriebenen Antigene zur Anwendung kam. 1. Mit dem Filtrat der Bakterienemulsion gab auch das Serum gesunder Katzen und Pferde, wenn auch nur spärliche Niederschläge bis zu den Verdünnungen 1:6 und 1:7. Das Serum zweier rotzkranker Katzen (getötet am 6. oder 7. Tage nach der Infektion) präzipitierte bei 1:7 bis 1:10, dagegen dasjenige einer dritten nur bei 1:5. Für das Serum eines malleösen Pferdes wurde der Wert 1:12 gefunden. 2. Der Milzextrakt zeigte mit dem Serum rotzkranker und rotzverdächtiger Pferde und dem einer infizierten Katze reichliche Niederschlagsbildung bei 1:8 bis 1:12, welche 5—6 Stunden nach der Mischung begann und noch nach 22—24 Stunden zunahm. Das Serum gesunder Pferde gab in den gleichen Proportionen mit diesem Antigen nur einen kaum merkbaren Niederschlag. 3. An dem Filtrat von Bouillonkulturen konstatierte Bonome „fast absoluten Mangel an präzipitabler Substanz". Auf Grund dieser Beobachtungen kam er zu der Ansicht, daß das Rotzpräzipitinogen an die Rotzproteïne, vielleicht auch an die Globuline, gebunden sei, denn er konnte es nur in den Präparaten nachweisen, die er durch mechanische Zertrümmerung der Bakterien und Extraktion mit Glyzerinwasser gewonnen hatte. Was die Präzipitine betrifft, so sind sie seiner Meinung nach gewöhnlich im Serum gesunder rotzempfindlicher Tiere spärlich vorhanden und nehmen auch während der Rotzkrankheit nicht viel zu, weil sie als sessile Rezeptoren an dem sie hervorbringenden Zellprotoplasma gebunden bleiben und nur in spärlicher Menge ins Blut übertreten.

Einen völligen Umschwung in der Präzipitationsfrage beim Rotz verdanken wir den Arbeiten von Pfeiler[369] und von Miessner[305], welche offenbar gleichzeitig und unabhängig voneinander ausgeführt worden sind. Beide Forscher sind zu einer Technik übergegangen, welche die störende Wirkung der Normalpräzipitine ausschaltet. In

erster Linie haben sie dies dadurch erreicht, daß sie an Stelle des Mischungsverfahrens das Ascolische Schichtungsverfahren gesetzt haben, ferner durch Abkürzung der Beobachtungszeit, und endlich zum Teil auch durch die Benutzung passender Antigene.

Die von Pfeiler angewandte Arbeitsmethode ist die bei weitem kompliziertere. Das zu prüfende Serum wird in unverdünntem Zustande auf den Boden der Uhlenhuth-Röhrchen gegossen und mit dem Antigen überschichtet. Letzteres stellt einen Schüttelextrakt von Rotzbacillen dar, der mit normalem Pferdeserum verdünnt ist, das „Reagierserum". Das zur Herstellung des Reagierserums erforderliche „Verdünnungsserum" darf an und für sich, über artgleiches Serum geschichtet, keine Ringbildung eintreten lassen; dasselbe wird zu dem filtrierten Schüttelextrakt in 6—12-facher Menge kurz vor dem Versuch zugesetzt. Um das Reagierserum spezifisch leichter zu machen als die Proben, welche untersucht werden sollen, wird der Extrakt mit der gleichen Menge Kochsalzlösung verdünnt. Das Reagierserum trübt sich kurze Zeit nach der Mischung (Normalpräzipitation). Nur gut geschichtete Proben sind zu untersuchen. „Man sieht in den Röhrchen dann oben eine schwach trübe, etwas graue, unten eine klare Serumschicht, die durch eine farblose scheibenförmige Zone voneinander getrennt sind. Diese Zone ist das Merkmal der Reaktion und ist zu beobachten. Stark präzipitinhaltige Sera reagieren momentan (1—10 Minuten) durch Bildung eines kräftigen grauen Ringes an der Berührungsstelle beider Sera. Die Proben werden bei Zimmertemperatur gehalten. Nach spätestens einer Stunde muß das Ergebnis abgelesen werden. Nach dieser Zeit können auch Normalringe aufgetreten sein. Den zeitlichen Abschluß der Reaktion stellt man am besten so fest, daß man zunächst ein oder mehrere durch einen hohen Normalpräzipitingehalt ausgezeichnete Kontrollsera von nichtrotzigen Pferden überschichtet. Darauf erfolgt die Schichtung der neu zu untersuchenden Proben und nach 10 Minuten die der rotzigen Kontrollsera. Sind unter den zu untersuchenden Proben Sera von Rotzpferden, so müssen diese deutliche Ringbildung mindestens gleichzeitig mit den rotzigen Kontrollseris, aber lange vor dem eventuellen Auftreten der im übrigen nicht so scharf abgegrenzten schwächeren Normalringe zeigen." Pfeiler macht noch darauf aufmerksam, „daß die echten Präzipitationsringe sich im Verlaufe von mehreren Stunden verbreitern, wobei sie ihre scharfe Abgrenzung verlieren. Sie sind als zonenförmige, unscharfe Trübungen gewöhnlich noch nach 12 und 24 Stunden zu erkennen, während die Normalringe schon nach 2—4 Stunden verschwunden zu sein pflegen. Ein Präzipitat findet sich selten am Boden der Prüfungsröhrchen."

Das von Miessner[305] vorgeschlagene Verfahren ist unvergleichlich einfacher. Das zu prüfende Serum wird ebenfalls unverdünnt in die Uhlenhuthschen Röhrchen getan. Als Antigen wird eine Lösung des im Handel käuflichen Malleinum siccum Foth übergeschichtet. Dieses Präparat muß kurz vor dem Versuch in physiologischer Kochsalzlösung gelöst werden, und zwar eine Dosis (0,025 g) in 10 ccm Flüssigkeit; stärkere Konzentrationen geben zuweilen auch mit normalen Seris trübe Ringe, während mit schwächeren der Präzipitationsring bei rotzigen Seris undeutlich ausfallen kann. Nach Miessners Versuchsanordnung bleiben die Röhrchen etwa 2 Stunden lang im Thermostaten bei 37°. Nach Ablauf dieser Zeit wird das

Resultat festgestellt. „Im Falle einer Präzipitation entsteht an der Berührungsfläche der beiden Schichten ein trüber, ca. 1—1 $^1/_2$ mm breiter Ring, welcher ausbleibt, wenn beide Flüssigkeiten nicht im Sinne der Präzipitation aufeinander einwirken." Der Ring hält sich annähernd 20 Stunden lang. Miessner macht darauf aufmerksam, daß man bei manchen Seren an der Berührungsfläche mit der Malleinlösung eine leicht getrübte Zone beobachtet, welche sich jedoch durch ihre geringe Trübung und Schärfe wesentlich von dem eigentlichen Präzipitationsring unterscheidet. Alter des Serums und konservierender Karbolzusatz soll keinen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion haben.

Aus dem Jahre 1908 stammt eine kurze Bemerkung von Müller[314]: „Eine weitere Methode zur möglichst schnellen Sicherung der Rotzdiagnose ist in der Präzipitinreaktion gegeben." Die genaue Beschreibung seiner Versuche[315] ist erst nach der Veröffentlichung der Arbeiten von Pfeiler und Miessner erfolgt. Auch er bedient sich der Ascolischen Schichtungsmethode. Zur Herstellung des Antigens werden 3-tägige Glyzerinagarkulturen mit physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt und die Emulsion nach 1—2-tägigem Aufenthalt im Thermostaten durch Chamberlandkerzen filtriert. Bei der Beurteilung der Reaktion verfährt Müller in der Weise, „daß die überschichteten Röhrchen zunächst 5 Minuten bei Zimmertemperatur beobachtet werden. Die Reaktion tritt bei stark rotzpräzipitinhaltigem Serum momentan oder nach Ablauf weniger Minuten deutlich in Erscheinung und kann hiermit bereits als positiv angesprochen werden. Ist keine oder nur schwache Reaktion bemerkbar, so kommen die Eprouvetten 10—30 Minuten bei 37°, bleiben hierauf bei nicht einwandfreiem Ergebnis noch ca. 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur weiteren Beobachtung und werden dann bis zum nächsten Tage im Eisschrank aufbewahrt, worauf unter kritischer Würdigung der gegebenen Befunde die definitive Beurteilung erfolgt." Als Reaktion bei der Schichtprobe sollen „nur jene ringförmigen Trübungen angesehen werden dürfen, die aus einem deckfarbenen weißgrauen Präzipitat in Scheibenform bestehen, während die durchsichtigen lackfarbenen sich langsam abtönenden Ringe, die häufig beim Zusammentreffen heterologer Flüssigkeiten von verschiedener Färbung und Konzentration zu beobachten sind, als Reaktionen nicht angesprochen werden dürfen." Als Besonderheit bei der Untersuchung von Serum aus den ersten Anfangsstadien der Rotzinfektion hebt Müller das Auftreten von Doppelringen bei der Schichtprobe hervor. „Der Doppelring kann aber nur dann als spezifisch angesehen werden, wenn derselbe bei exakter Ueberschichtung einer Serums ständig in Erscheinung tritt und zwischen den beiden Ringen eine völlig klare, ganz schmale Flüssigkeitsschicht von ca. $^1/_2$—1 mm Breite sich befindet." Im weiteren beschränkt sich Müller nicht darauf, nur typische Ringbildung zu konstatieren, sondern achtet auch auf die nach 24 Stunden eintretenden charakteristischen Erscheinungen: schleierartige Präzipitatablagerung am Boden der Eprouvette und völlige Aufhellung der Flüssigkeit. Mangels rotzkranker Pferde hat Müller seine Untersuchungen mit dem Serum infizierter Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt.

Panisset, welcher die Schichtungsmethode mit dem Serum spontan an Rotz erkrankter Pferde prüfte, bediente sich als Antigen des

glyzerinhaltigen Rohmalleïns vom Institut Pasteur, indem er es zuvor um das Zehnfache mit physiologischer Kochsalzlösung oder 0,5-proz. Karbollösung verdünnte. Die Feststellung des Resultates nahm er erst nach 30—40 Minuten langem Verweilen der Röhrchen im Brutschrank vor. Unter solchen Arbeitsbedingungen soll das Serum gesunder Pferde niemals eine Reaktion ergeben, gleichviel welches Mischungsverhältnis und welche Beobachtungsdauer man auch wählen mag.

Auch wir haben die Verwendbarkeit des glyzerinhaltigen russischen Malleïns zur Präzipitationsprobe feststellen können, desgleichen Stolypin; wir sind aber nicht zu so optimistischen Schlüssen gelangt wie Panisset, um das Auftreten von Ringtrübungen durch Normalpräzipitine völlig in Abrede stellen zu können.

Neuerdings hat Koneff[228] als Antigen für die Präzipitationsprobe ein Präparat vorgeschlagen, welches er „Mallease" nennt und in der Weise darstellt, daß er eintägige Agarrotzkulturen mit Antiforminlösung abschwemmt, die erhaltene Lösung neutralisiert und sukzessive durch Fließpapier und durch Berkefeldkerzen filtriert. Aus dem Filtrat kann durch Austrocknen bei 40⁰ ein lange haltbares Pulver gewonnen werden, welches vor dem Gebrauch in destilliertem Wasser (die Hälfte des Volums des ursprünglichen Filtrates) gelöst und von neuem filtriert wird. Das Produkt ist eine klare leichtgelbliche Flüssigkeit mit schwachem Chlorgeruch. Koneff schichtet ungefähr das gleiche Quantum des zu untersuchenden Serums nicht über das Antigen, sondern unter dasselbe. Zu diesem Zwecke bedient er sich feiner Glaspipetten, welche er bei geschlossenem oberen Ende durch die Mallease hindurch bis auf den Boden der Röhrchen führt und nach erfolgter Unterschichtung ebenso wieder herauszieht. Das Serum von Pferden mit schwerem Rotz gab momentane Bildung eines Präzipitationsringes; in leichten Fällen bildete sich ein solcher erst nach 5—15 Minuten. Dagegen blieb bei Benutzung von Serum gesunder bzw. an anderen Krankheiten leidender Pferde während der gleichen Beobachtungsdauer die Berührungsfläche der beiden klaren Flüssigkeiten ungetrübt sichtbar.

Obwohl die Präzipitationsprobe beim Rotz weder in technischer Beziehung noch was ihre Beurteilung anbetrifft, bereits als eine durchgearbeitete diagnostische Methode bezeichnet werden kann, so sind wir doch schon jetzt berechtigt, sie zu den spezifischen serodiagnostischen Hilfsmitteln bei dieser Krankheit zu zählen. Viele der oben genannten Experimentatoren sind sogar geneigt, ihr den Vorzug vor der Agglutination und Komplementbindung einzuräumen. So heben Pfeiler und Müller besonders hervor, daß bei der Beurteilung des Untersuchungsergebnisses infolge genügend scharfer objektiver Merkmale weniger Gefahr zur subjektiven Täuschung vorliegt. Ein weiterer Vorzug der Präzipitationsprobe würde auf der Schnelligkeit und Einfachheit ihrer Ausführung beruhen. Wenn man auch nicht wie Panisset und Koneff sich auf eine Beobachtunsgdauer von 30—40 Minuten oder wie Miessner von 2 Stunden beschränkt, sondern nach Müller, um Verwechslung mit Normalpräzipitinen zu vermeiden, 24 Stunden zuwartet, so wären wir immerhin berechtigt von der Akquisition eines überaus schnellen Prüfungsverfahrens zu sprechen. Was die Einfachheit anbetrifft, so würde dieselbe das höchst denkbare Maß erreicht haben, wenn es möglich wäre, folgende zwei Be-

dingungen zu erfüllen: 1. sich vom Thermostat und Eisschrank zu emanzipieren und 2. dem praktischen Tierarzt ein standardisiertes Antigen (Forderung Koneffs) in die Hand zu geben. In bezug auf die Verwendbarkeit der Methode zur Frühdiagnose, sowie zur Aufdeckung später Stadien des Rotzes sagt Pfeiler: ,,Die Präzipitation hat frische Fälle immer ermittelt, auch bei der Erkennung zweifellos älterer Fälle sich bewährt.“ In der Tat ist es Pfeiler gelungen, bei Pferden schon 4—5 Tage nach der Infektion Präzipitine*) im Blute nachzuweisen, jedenfalls früher als die komplementbindenden und agglutinierenden Substanzen. In demselben Sinne spricht sich auch Koneff aus, und Müller bestätigt diese Tatsache für rotzige Meerschweinchen, während bei Kaninchen umgekehrt die Agglutinine früher im Blute erscheinen. Dagegen ist die Aeußerung Pfeilers, daß beim chronischen Rotz mit der Präzipitation sicherere Resultate zu erwarten sind, als mit der Agglutination, vorderhand noch mit Vorsicht aufzunehmen, und um so mehr die Mitteilung Koneffs, daß er bei seinen Versuchen überhaupt keine zweifelhaften Resultate mit der Schichtprobe erhalten habe; denn diesem gegenüber steht die warnende Bemerkung Miessners: ,,Nur bei sehr altem Rotz kann es gelegentlich vorkommen, daß der Unterschied zwischen einem Präzipitationsring und einer gewöhnlichen Mischzone undeutlich wird, und hierin teilt auch die Präzipitation die Nachteile mit den übrigen Methoden, daß nämlich zuweilen in den Fällen von chronisch rotzigen Erkrankungen die Diagnose Schwierigkeiten bereitet.“

Zum Schlusse halte ich es für meine Pflicht, noch auf einen Umstand aufmerksam zu machen, welchem ich eine besondere Bedeutung beimessen zu müssen glaube. Aus einer Beobachtung Pfeilers scheint hervorzugehen, daß in dem gegebenen Falle eine vorausgegangene Malleïnisation ohne Einfluß auf das Resultat der Präzipitationsprobe geblieben ist. Der Verfasser selbst enthält sich jeden Kommentars; auch über den zeitlichen Zwischenraum zwischen Malleïnisation und Blutentnahme macht er keine Angabe. Wenn derartige Beobachtungen sich auch wiederholen sollten, so teile ich doch den Standpunkt Koneffs (der auch durch die Versuche Zurkans bestätigt wird), wonach die Blutentnahmen für die Präzipitation (wie für jede andere serodiagnostische Methode) unbedingt vor der Malleïnisation stattzufinden haben. Eine Nichtbefolgung dieser Regel könnte von schweren Folgen begleitet sein in denjenigen Ländern, welche nicht in der Lage sind, bei der praktischen Bekämpfung des Rotzes auf die subkutane Anwendung des Malleïns verzichten zu können.

3. Komplementbindung.

Das von Bordet und Gengou aufgestellte Prinzip der ,,Fixation de l’alexine“, sowie die Technik der darauf begründeten und besonders von Wassermann und seinen Mitarbeitern ausgebauten diagnostischen Methode der Komplementbindung müssen für das Verständnis des Folgenden als im allgemeinen bekannt vorausgesetzt werden. Während für die Syphilis und für eine Reihe von Protozoenerkrankungen diese

*) Die Präzipitinogene sah Pfeiler bei denselben Pferden schon 16 Stunden nach der Infektion auftreten und sich bis zur 24. Stunde halten. Zum Nachweis derselben brachte er das zu untersuchende Serum in Kontakt mit nachgewiesenermaßen präzipitinhaltigem Serum anderer Pferde.

Methode nicht als streng spezifisch angesehen werden kann, trägt sie für die bakteriellen Infektionen und somit auch für den Malleus einen durchaus streng spezifischen Charakter.

Schon im Jahre 1906 wies Wassermann auf die Möglichkeit hin, durch die Methode der Komplementbindung ein neues wertvolles serodiagnostisches Hilfsmittel für den Rotz der Pferde zu gewinnen. Aber erst im Jahre 1909 erschienen die ersten Mitteilungen über die inzwischen an verschiedenen Orten in dieser Richtung ausgeführten Versuche. Die bedeutendsten und die umfassendsten Arbeiten stammen von Schütz, Schubert, Miessner und Trapp aus den Laboratorien der tierärztlichen Hochschule zu Berlin und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Landwirtschaft in Bromberg, wogegen die gleichzeitig von Shirnoff[475] im Laboratorium des Verfassers, von Maslakowetz und Shochowsky in Samara, von Valentini[526] in Mailand, von de Haan auf Java ausgeführten und alle nachfolgenden zurücktreten müssen.

In technischer Beziehung ist die Methode von den deutschen Forschern am gründlichsten durchgearbeitet worden; da jedoch eine Einigung sämtlicher Experimentatoren auf diesem jungen Gebiete noch nicht stattgefunden hat, so dürfte es angezeigt erscheinen, die einzelnen Phasen des Komplementbindungsversuches beim Rotz an der Hand der von verschiedenen Seiten kundgegebenen Tatsachen und Ansichten gesondert zu besprechen.

Gewinnung und Aufbewahrung der Reagentien. Obwohl für die Gewinnung und Aufbewahrung der einzelnen Substanzen, welche zur Ausführung der Bordet-Gengouschen Probe beim Rotz erforderlich sind, im allgemeinen dieselben Regeln gelten, wie bei der Ermittelung anderer Infektionskrankheiten, so sind hier doch durch die Praxis gewisse Besonderheiten an den Tag gebracht worden.

a) Die zu untersuchenden Sera. Zur Ausführung der Komplementbindungsprobe genügt ein Quantum von 20—30 ccm Blut. Da es sich gewöhnlich um Untersuchung an lebenden Tieren handelt, so wird das Blut durch Aderlaß gewonnen, doch kann gegebenenfalls, wie Keyser gezeigt hat, auch das Herzblut frischer Kadaver verwendet werden. Das Serum wird selbstverständlich, wenn irgend möglich, in frischem Zustande zum Versuche genommen. Es kann aber auch auf mehr oder weniger lange Zeit konserviert werden, und zwar am einfachsten in der Kälte, da diese an sich die spezifischen komplementbindenden Substanzen nicht schädigt; selbst mehrfaches Gefrierenlassen und Wiederauftauen ist auf letztere ohne Einfluß (Miessner & Trapp). Immerhin sinkt die aktive Kraft der Sera trotz der Kälte sehr bedeutend nach ca. 3 Monaten (Shirnoff[476]). Von antiseptischen Mitteln kann nach Miessner & Trapp Karbol und Lysol bis zu 1 %, Sublimat bis zu 1 ‰ zugesetzt werden, während Formol schon in geringen Mengen störend auf die Bindungsreaktion wirkt. Für gewöhnlich wird 0,5 Proz. Karbol zugesetzt. Fedders[130] warnt jedoch ausdrücklich vor dem Karbolzusatz, wenn es sich darum handelt, die Sera auf lange Zeit aktiv zu erhalten. Die praktischste Aufbewahrungsmethode, welche offenbar ein fast unbegrenzt haltbares Produkt liefert, besteht im Eintrocknen der Sera. Ein mäßiger Grad von Fäulnis soll nach Miessner & Trapp fast keinen Einfluß auf die Wirksamkeit der Sera ausüben und erst wochenlanges Faulen die Reaktionskörper zerstören. Dagegen sind diese Körper, wie ja alle

aktiven Bestandteile der Sera überhaupt, außerordentlich empfindlich gegen Licht, insbesondere gegen direktes Sonnenlicht.

Vor dem Gebrauch sind die zu untersuchenden Sera zu inaktivieren. Die übliche Erwärmung während einer halben Stunde im Wasserbade bei 56° C genügt nach Miessner & Trapp für den gegebenen Fall nicht, weil das Pferdeserum außer dem zu entfernenden Komplement bisweilen auch noch spontan bindende Körper enthält, zu deren Vernichtung eine Erwärmung auf 60° C erforderlich ist. Shirnoff[476] zieht eine Erwärmung auf 60° C während $1^1/_4$ Stunde vor, wovon $^1/_4$ Stunde auf die Durchwärmung im Wasserbade gerechnet ist, und hält dieses Verfahren für so zuverlässig, daß er auf eine Kontrollprüfung der so behandelten Sera verzichten zu können glaubt.

b) Das Antigen. Für die Bereitung des Antigens zur Komplementablenkung bei Rotz haben Schütz & Schubert folgende Vorschrift gegeben. Frisch isolierte Rotzbacillen werden in Kolleschen Flaschen auf Glyzerinagar 24—48 Stunden lang im Thermostaten kultiviert und, nach Prüfung ihrer Reinheit, mit 30—50 ccm Kochsalzlösung (0,85-proz.) oder noch besser mit Karbolkochsalzlösung (0,5 Proz. Karbol + 0,85 Proz. NaCl) abgeschwemmt. Bei Verwendung gewöhnlicher Probierröhrchen kommen 10 ccm der entsprechenden Lösungen auf eine gut gewachsene Kultur (Miessner & Trapp). Die Abtötung der Bakterien geschieht durch Erhitzen auf 60° C, entweder auf der Kultur (vor der Abschwemmung) während 2 Stunden oder in der Emulsion während 3 Stunden. Hierauf wird die Aufschwemmung 4 Tage lang im Schüttelapparat oder nach Miessner & Trapp 3 Tage lang in der elektrischen Kugelmühle bearbeitet, worauf sie für 1—2 Stunden in die Zentrifuge gebracht wird (3000 Umdrehungen in der Minute). Die klar abstehende Flüssigkeit wird vorsichtig abgegossen und am kühlen und dunklen Ort aufbewahrt. Benutzt man statt des Zentrifugierens Filtration durch Tonkerzen, so erhält man nach den Beobachtungen von Miessner & Trapp, sowie von Shirnoff[476] einen Extrakt, welcher schwächer und ungleichmäßiger im Versuche arbeitet. Die Haltbarkeit des Extraktes ist selbst bei Schutz vor Licht und Wärme keine unbegrenzte: 4—6 Wochen nach Schubert & Schütz, 3—4 Monate nach Miessner & Trapp. Die letztgenannten Verfasser fanden die aktiven Substanzen des Extraktes unempfindlich gegen Hitze sowie gegen Kälte (wiederholtes Gefrierenlassen und Wiederauftauen). Schubert & Schütz raten, die Extrakte nicht ganz frisch zu verwenden, sondern erst ca. 8 Tage nach ihrer Herstellung. Zu jedem Versuch werden aus dem Vorrat des Extraktes, welcher die wirksame Substanz je einer Kultur in 10 ccm Flüssigkeit enthält, weitere Verdünnungen von 1:100 mit physiologischer NaCl-Lösung hergestellt, i. e. Verdünnungen des Bacilleninhaltes im Verhältnis von 1:1000. Nach Miessner & Trapp arbeiten Verdünnungen von 1:500 und 1:250 ebenso gut, während schwächere, 1:100, selbst hemmend wirken, stärkere dagegen von 1:1000 und darüber in der Probe mit Rotzserum unvollständige Hemmungen geben.

Miessner & Trapp haben ferner ein brauchbares Antigen in der Weise dargestellt, daß sie Rotzbacillen mit 1-proz. Antiformin aufschwemmten und lösten; nach Neutralisation des Alkalis und Chlors

wurde sodann der Extrakt derart mit 0,9-proz. Kochsalzlösung verdünnt, daß auf eine Rotzkultur 500 ccm Flüssigkeit kamen.

Sehr schwankende Resultate erhielten sie, wenn sie als Antigen das im Handel käufliche Malleinum siccum Foth verwendeten, was sie damit in Zusammenhang bringen, daß die Herstellung des Malleïns nicht immer gleichwertige Präparate liefert. Wir können dasselbe auch für das flüssige Malleïn bestätigen. Die verschiedenen Serien unseres russischen Malleïns weichen in ihrem Antigenwert beim Komplementbindungsversuch mehr oder weniger voneinander ab; innerhalb einer Serie aber (die Serien sind so groß, daß sie den Bedarf Rußlands meist für ein ganzes Jahr decken) ist ihr Wert ein konstanter. So hat Fedders[130] seine sämtlichen Versuche mit diesem Malleïn ausgeführt, indem er es in Verdünnungen von 1:10 bis 1:12 anwandte. In derselben Weise hat sich auch Valentini[526] des Rohmalleïns (vermutlich französischen Ursprungs) bedient, d. h. in Dosen von 0,1 bei Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, und dabei durchaus befriedigende Resultate erhalten.

Shirnoff[475] hat versucht, auf anderem Wege eine klar durchsichtige Antigenlösung zu erhalten, und zwar, indem er Rotzkulturen auf glyzerinfreier Bouillon 64 Tage lang züchtete und die Kulturen, nach Sterilisation in der Hitze, durch Tonkerzen filtrierte. Das erhaltene Produkt befriedigte ihn, wie oben bemerkt, nicht, und zwar wegen seiner ungleichmäßigen Wirkung im Versuche. Aus diesem Grunde ging er zur Benutzung von unfiltrierten Bakteriensuspensionen über[476]. Eine störende Wirkung der Bakterienleiber auf den Bindungsprozeß war nicht zu vermerken; im Gegenteil, die Reaktion verlief schärfer und konstanter als mit dem vorerwähnten Kulturfiltrat. Seine Suspensionen enthielten 4—5 mg Bakterienmasse pro 1 ccm Flüssigkeit; hiervon wurde zu je 0,2 ccm im Einzelversuche verwandt. Des weiteren hat Shirnoff[476] festgestellt, daß Rotzstämme verschiedener Provenienz sich nicht alle in gleicher Weise zur Präparation des Antigens eignen und ferner, daß sowohl der Kulturnährboden als auch die Abtötungsmethode von Einfluß auf den Wert des erhaltenen Produktes sind. Er züchtete die Rotzbacillen auf Kartoffeln, auf 5-proz. Glyzerinagar und auf glyzerinfreiem Agar und tötete sie nach Abschwemmung mit 0,85-proz. NaCl-Lösung teils durch Erhitzen auf 65°, teils durch Zusatz von 0,5-proz. Karbolsäure. Die besten und zuverlässigsten Resultate erhielt er mit den Emulsionen von Kartoffelkulturen, die mit Phenol behandelt waren; dann kamen in absteigender Wertigkeit die durch Erhitzen getöteten Emulsionen von Kartoffelkulturen, die Präparate von glyzerinfreien und schließlich diejenigen von glyzerinhaltigen Agarkulturen, welche immerhin noch bessere Antigene abgeben, als die erwähnten Bouillonkulturfiltrate.

Maslakowetz & Shochowsky sowie Miessner & Trapp haben ebenfalls mit trüben Bacillenaufschwemmungen gearbeitet und ebenso gute Resultate erzielt, wie mit den Extrakten. Die Aufschwemmungen, genau in der gleichen Weise angefertigt, wie die in Deutschland zu Agglutinationszwecken gebräuchlichen, wurden in Verdünnungen von 1:500 bis 1:1000 zum Bindungsversuche genommen. Ihre Haltbarkeit soll geringer sein als die der Extrakte.

Endlich haben Miessner & Trapp sich davon überzeugt, daß weder wässerige noch alkoholische Extrakte aus den Organen rotz-

kranker Tiere als Antigen für den Komplementbindungsversuch zu gebrauchen sind; sogar der alkoholische Extrakt aus Rotzbacillen erwies sich als absolut unwirksam.

c) Das Komplement. Als Komplement wird im Bindungsversuch auch bei Rotz von allen Experimentatoren ausschließlich Meerschweinchenserum benutzt unter Beobachtung aller derjenigen Kautelen, welche von der sog. „Wassermannschen Reaktion" her bekannt sind.

Die genaue Auswertung des Komplementtiters ist für den Ausgang und die Zuverlässigkeit des Bindungsversuches beim Rotz von ausschlaggebender Bedeutung (Schubert[154]). Während bei der Wassermannschen Reaktion ein Multiplum der durch Titration gefundenen minimalen Komplementmenge zulässig ist, darf beim Rotzversuch unbedingt nur die kleinste, noch eben komplett lösende Komplementmenge angewandt werden. Bei der Titrierung des Komplements wird nach der Schütz-Schubertschen Vorschrift nicht die einfache Menge des hämolytischen Ambozeptors, sondern die doppelte Menge desselben verwendet.

d) Das Hämolysin. Alle Autoren bereiten sich den erforderlichen hämolytischen Ambozeptor durch Immunisieren von Kaninchen gegen Hammelerythrocyten (wir haben gelegentlich auch Anti-Ziegenambozeptoren von Kaninchen mit gleichem Erfolge angewandt); nur Valentini arbeitete mit dem Serum einer Ziege, welche mit Kaninchenblutkörpern vorbehandelt war.

Für die Bindungsversuche ist nach Schütz & Schubert nur ein hämolytisches Serum geeignet, dessen Titer mindestens 1:1500 beträgt. „1 ccm dieses Serums muß bei Zusatz von 1 ccm normalen Meerschweinchenserums in der Verdünnung von 1:10 imstande sein, die in 1 ccm einer 5-proz. Aufschwemmung enthaltenen roten Blutkörperchen des Schafes bei 37° innerhalb 2 Stunden aufzulösen". Miessner & Trapp benutzten zu dieser Titration statt 0,1 nur 0,05 Komplement.

e) Die Erythrocyten. Die roten Hammelblutkörperchen sollen nach der Vorschrift von Schütz & Schubert für jeden Versuch in der bekannten Weise frisch bereitet werden, wobei besonders betont wird, daß die Waschung derselben in der Zentrifuge mit schwach hypertonischer (0,85—0,95-proz.) Kochsalzlösung sehr sorgfältig zu geschehen hat, damit die ihnen anhaftenden antihämolytischen Serumbestandteile sicher entfernt werden. Während die meisten Autoren zum Versuche die übliche 5-proz. Aufschwemmung der Erythrocyten benutzen, verwendet Fedders eine 2,5-proz. Emulsion. Miessner & Trapp haben sich aber überzeugt, daß ein derartiges schablonenmäßiges Vorgehen zu irrigen Resultaten der Bindungsversuche führen kann. Nicht nur verschiedene Hammel, sondern auch ein und derselbe Hammel, aber zu verschiedenen Zeiten benutzt, liefern Blutkörperchen von verschiedener Löslichkeit. Deshalb achten sie bei der Austitrierung des Komplements gleichzeitig auch auf die Lösungsfähigkeit der jeweilig verwendeten Erythrocyten. „Beobachten wir," heißt es in ihrer Mitteilung, „daß beispielsweise 0,05 Komplement nicht imstande ist, unsere Hammelblutkörperchen im Verein mit dem Ambozeptor vollkommen zu lösen, so schließen wir daraus ohne weiteres, daß die Blutkörperchenlösung zu dicht ist, und das Umgekehrte, wenn schon 0,01 Komplement die komplette Lösung herbeiführen. Je

nachdem nun das eine oder das andere vorliegt, nehmen wir mehr oder weniger Blutkörperchen, in der Regel variieren wir zwischen einer 5—10-proz. Blutkörperchenaufschwemmung."

Versuchsanordnung. Nach der Vorschrift von Schütz & Schubert soll die diagnostische Komplementbindungsprobe beim Rotz zweizeitig ausgeführt werden. Die Aufgabe der ersten Prüfung ist es, festzustellen, ob überhaupt für den Rotz spezifische komplementbindende Substanzen in dem zu untersuchenden Serum vorhanden sind. Die zweite Prüfung hat sodann, im Falle eines positiven Ergebnisses der ersten, den Gehalt des betreffenden Serums an spezifischen Antikörpern des genaueren auszuwerten. Die praktische Ausführung dieser Methode hätte sich dann folgendermaßen zu gestalten.

a) Die erste Prüfung. Jede zu untersuchende Serumprobe wird nur in der Menge von 0,2 ccm zum Bindungsversuche verwendet. Außerdem werden folgende sechs Kontrollen aufgestellt: zunächst vor dem Zusatz des hämolytischen Systems 1. Kontrolle der Serumprobe, 2. Kontrolle des Antigens, sodann gleichzeitig mit dem Zusatz des hämolytischen Systems 3. Kontrolle des hämolytischen Systems, 4. Kontrolle des Komplements, 5. Kontrolle des hämolytischen Ambozeptors, 6. Kontrolle der Kochsalzlösung und der Erythrocyten.

b) Die zweite Prüfung unterscheidet sich von der ersten vor allem dadurch, daß das zu untersuchende Serum in den Mengen von 0,02, 0,05, 0,1 und 0,2 zum Versuche dient, welcher im übrigen ganz analog der ersten Prüfung ausgeführt wird; ferner aber dadurch, daß noch folgende vier Kontrollen hinzukommen:

„Kontrolle des Extraktes mit der doppelten Menge desselben und Kontrolle des Pferdeserums mit der doppelten größten Menge, die in den Prüfungsröhrchen verwendet worden ist. Diese Kontrollen sollen die Irrtümer ausschließen, die hervorgerufen werden können, wenn Extrakt und Pferdeserum nichtspezifische ablenkende Substanzen enthalten, die eine starke Wirkung herbeiführen, wenn beide miteinander gemischt werden.

Serum-Komplementkontrolle (Serummenge 0,2 ccm). Hierdurch soll festgestellt werden, daß das Pferdeserum in Verbindung mit dem Meerschweinchenkomplement nicht ausreicht, um Lösung der roten Blutkörperchen des Schafs herbeizuführen. Das würde eintreten, wenn das Pferdeserum einen hämolytischen Ambozeptor enthielte.

Serum-Ambozeptorenkontrolle (Serummenge 0,2 ccm). Hierdurch soll ermittelt werden, daß das Pferdeserum in Verbindung mit dem hämolytischen Ambozeptor die roten Blutkörperchen des Schafes nicht auflöst. Das würde der Fall sein, wenn das Pferdeserum noch Komplement enthielte."

Beurteilung der erhaltenen Resultate. Die deutsche Schule beurteilt die erhaltenen Resultate nach dem „Bindungswert" der geprüften Sera. Als Bindungswert wird diejenige kleinste Serummenge bezeichnet, welche bei vorschriftsmäßiger Versuchsanordnung noch vollständige Hemmung der Hämolyse bewirkt. Werte über 0,2 werden hierbei als negativ betrachtet. Als Grenzwert gilt 0,1. Nach Schütz & Schubert genügt derselbe, um die Diagnose auf Rotz zu stellen, während bei höheren Werten und unvollkommener Hemmung Wiederholung der Prüfung und Heranziehung anderer Untersuchungsmethoden (Agglutination) gefordert wird. Dabei bemerken sie ausdrücklich, „daß in seltenen Fällen auch Pferde mit

altem Rotz vorkommen, an deren Blut weder durch die Agglutination noch durch die Prüfung auf Komplementablenkung die rotzige Natur der Krankheit bestätigt werden kann. Nach dieser Richtung hin ist also auch die letztere Methode unvollkommen."

Miessner & Trapp haben an der Hand eines Untersuchungsmateriales von über 600 Pferden die Fehlergrenzen der Komplementbindungsmethode dahin präzisiert, daß durch dieselbe 1,27 Proz. rotzfreier und 10,1 Proz. rotziger Pferde nicht richtig bestimmt worden sind.

Die letztgenannten Forscher haben zugleich festgestellt, daß sich das Serum von Pferden, welche an verschiedenen anderen Krankheiten litten, sich im Komplementbindungsversuche wie dasjenige von gesunden Pferden verhielt.

Ferner ist für die richtige Beurteilung der erhaltenen Resultate praktisch wichtig, zu wissen, daß die komplementbindenden Stoffe im Blute der Pferde frühestens 5—7 Tage nach erfolgter Infektion aufzutreten beginnen und eventuell erst etwa nach 14 Tagen diagnostisch verwendbare Werte erreichen können (Schütz & Schubert). Hieraus ergibt sich logisch die Notwendigkeit einer Wiederholung der Untersuchung nach 2—3 Wochen, falls die erste Prüfung negativ oder zweifelhaft ausgefallen war.

An dieser Stelle mögen die Grundsätze für die Blutuntersuchung zur Rotzdiagnose[172] wiedergegeben werden, welche der preußische Minister für Landwirtschaft hat aufstellen lassen:

1. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,1 ccm eine vollständige Ablenkung des Komplements hervorruft, sind ohne Rücksicht auf die Höhe des Agglutinationswertes als rotzkrank anzusehen und zu töten.

2. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,1 ccm nur eine unvollständige oder erst in der Menge von 0,2 ccm eine vollständige oder unvollständige Ablenkung des Komplements hervorruft, sind zu töten, ohne Rücksicht auf die Höhe des Agglutinationswertes.

3. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,2 ccm keine Ablenkung des Komplements hervorruft, sind zu töten, wenn der Agglutinationswert mehr als 1000 beträgt.

4. In jedem Pferdebestande, in dem durch die erste Untersuchung des Blutes rotzkranke Pferde ermittelt worden sind, ist eine zweite Blutentnahme am Tage der Tötung der rotzkranken Pferde bei allen Pferden des Bestandes vorzunehmen.

a) Werden durch die zweite Untersuchung des Blutes oder auf andere Weise, z. B. durch die klinische Untersuchung, wiederum rotzkranke Pferde ermittelt, so ist eine nochmalige Blutentnahme am Tage der Tötung der rotzkranken Pferde bei allen Pferden des Restbestandes vorzunehmen. Dasselbe muß solange geschehen, als bei weiteren Untersuchungen rotzkranke Pferde nachgewiesen werden. Werden keine rotzkranken Pferde mehr ermittelt, so kommen die Maßnahmen unter b in Anwendung.

b) Wird durch die zweite Untersuchung des Blutes kein rotzkrankes Pferd ermittelt, so ist eine dritte Blutentnahme 14 Tage nach der zweiten auszuführen. Führt die dritte Untersuchung des Blutes zu demselben Ergebnis wie die zweite, so sind die Pferde des Restbestandes als unverdächtig anzusehen (siehe Ziffer 6). Werden durch die dritte Untersuchung noch rotzkranke Pferde ermittelt, so kommen die Maßnahmen unter a in Anwendung.

5. Pferde, deren Serum in der Menge von 0,2 ccm keine Ablenkung des Komplements hervorruft und einen Agglutinationswert von 1000 oder weniger hat, sind als unverdächtig anzusehen, wenn die Blutentnahme mindestens 14 Tage nach Aufhebung der Ansteckungsgefahr stattgefunden hat. Hat die Blutentnahme weniger als 14 Tage nach Aufhebung der Ansteckungsgefahr stattgefunden, oder ist der Zeitpunkt des Aufhörens der Ansteckungsgefahr nicht sicher zu ermitteln, so ist eine zweite Blutentnahme 14 Tage nach der ersten vorzunehmen. Liefert die zweite Blutuntersuchung dieselben Ergebnisse wie die erste, so sind die Pferde als unverdächtig anzusehen.

6. Die Blutuntersuchung eines Pferdebestandes ist als abgeschlossen zu erachten, sobald sämtliche Pferde als unverdächtig (siehe Ziffer 5) anzusehen sind.

Endlich ist auch im Auge zu behalten, daß der Bindungswert sowohl rotzfreier als auch rotzkranker Pferde durch eine vorhergegangene Injektion von Mallein (Miessner & Trapp), sowie überhaupt durch die Einführung von Rotzantigen (Zurkan) in die Höhe getrieben wird. Wenn dieser Anstieg bei gesunden Pferden auch nicht immer ein bedeutender und bisweilen außerdem ein bald vorübergehender sein mag, so ist hierin dennoch die Möglichkeit zu diagnostischen Irrtümern geboten und somit nicht genug vor Komplementbindungsbestimmungen an malleïnisierten Pferden zu warnen.

4. Opsoninbestimmung.

Ueber die praktische Verwendung des Opsoninnachweises für die Rotzdiagnose hat als erster Fursenko berichtet. Seine Arbeit ist ausschließlich an Pferden ausgeführt. Das zu untersuchende Serum wurde durch Blutentnahme aus der Vena jugularis gewonnen. Die Bakterienemulsion wurde aus zweitägigen, durch Formalindämpfe abgetöteten Kartoffelkulturen durch Verreiben mit 0,9-proz. NaCl-Lösung hergestellt und mit der gleichen Lösung bis zu schwacher Opaleszenz verdünnt. Zur Gewinnung der Leukocyten wurde das Blut der Pferde direkt aus der Vene in einer Lösung von 0,9 Proz. Natriumchlorat + 0,5 Proz. Natriumcitrat aufgefangen und bis zur Bildung von drei Schichten zentrifugiert. Nach Entfernung der obersten klaren Schicht wurde die zweite, weißliche leukocytenhaltige Schicht zur weiteren Bearbeitung abgehebert, welche in Durchwaschen und Aufschwemmen in 0,9-proz. NaCl-Lösung bestand. In den Opsoninröhrchen wurden die drei Ingredenzien — Leukocyten, Serum und Bakterienemulsion — in dem Verhältnis 3:3:1 gemischt. Die Opsonisation fand bei 37° C während 15 Minuten statt. Die Ausstrichpräparate wurden nach 2—3 Minuten langer Fixation in gesättigter Sublimatlösung und sorgfältigem Auswaschen mit Wasser in der von Mallory angegebenen Weise (1,0 Methylenblau [Grübler], 1,0 Soda, 100 Aq. dest.; vor dem Gebrauch fünfmal zu verdünnen) blau gefärbt mit leichter nachfolgender Entfärbung in Alkohol. Der phagocytäre Index wurde durch Zählung an 25—50 Polynuklearen bestimmt. Die phagocytären Zahlen normaler Pferde betrugen mit einer Bakterienemulsion im Durchschnitt 1,8, mit einer anderen Emulsion 6,2. Bei allen rotzkranken und rotzverdächtigen Pferden erwies sich der phagocytäre Index gegen die Norm verringert, so daß der opsonische Index für die malleösen Pferde 0,2 bis höchstens 0,8 betrug. Im Vergleich mit anderen Methoden der Rotzdiagnose erachtet Fursenko die Opsoninbestimmung als sehr zuverlässig und speziell der subkutanen Malleïnisation sogar überlegen, da sie auch bei jungen und bei fiebernden Pferden anwendbar ist und keinerlei Störung in der Wirtschaft der Pferdebesitzer verursacht.

Meine eigenen Erfahrungen, welche ich gemeinsam mit Fräulein Dr. M. Willim auf diesem Gebiete gesammelt habe, beziehen sich auf die mehrfache Untersuchung des Serums eines an Rotz erkrankten Kollegen im Vergleich mit unserem eigenen Serum. Unsere Technik wich insofern von der soeben beschriebenen ab, als wir die Bakterien-

emulsion aus eintägigen Agarkulturen bereiteten und im Wasserbade bei 60° C abtöteten, die drei Ingredienzien, wie Wright, zu gleichen Teilen mischten, die Opsonisation auf 10—12 Minuten beschränkten, mit Karbolthionin färbten und nicht weniger als 100 Leukocyten zählten. Ein Aufenthalt von 15 Minuten im Opsoniser erwies sich bei unseren Arbeitsbedingungen als zu lang, da wir die inglobierten Bakterien zum Teil schon so stark verdaut fanden, daß sie nicht mehr mit Sicherheit erkannt werden konnten. Unsere absoluten Zahlen waren bedeutend höher als die von Fursenko bei Pferden gefundenen, und zwar waren diejenigen von Serum Willim ca. 10, diejenigen mit meinem Serum 16—17 bzw. 22—23. Es ist uns nicht gelungen, einen nennenswerten und vor allem nicht, einen konstanten Unterschied in dem phagocytären Index des Malleuspatienten und dem meinigen festzustellen.

Müller, Gaehtgens & Aoki haben die Opsoninreaktion an 3 künstlich infizierten Pferden mit akutem Rotz und an 64 gesunden Pferden geprüft. Die Sera der Versuchstiere benutzten sie in unverdünntem und aktivem Zustande 1—4 Tage nach der Blutentnahme. Die Leukocyten stammten aus menschlichem Blute. Die Bakteriensuspension wurde durch Aufschwemmen einer 24-stündigen Glyzerinagarkultur mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung erhalten, durch 2-stündiges Erhitzen auf 65° getötet und mit einem Zusatz von 0,5 Proz. Karbolsäure versehen, welcher zwar die Phagocytose deutlich verminderte, aber insofern als zulässig betrachtet wurde, als die Erniedrigung der Phagocytose bei den Versuchs- und Kontrollseris in gleicher Weise zum Ausdruck kommen mußte. Im übrigen kam die Wrightsche Technik zur Anwendung. Die 3 Ingredienzien wurden, zu gleichen Teilen in der Kapillare gemischt, 10 Minuten lang bei 37° gehalten, darauf ausgestrichen, die lufttrockenen Präparate 15 Minuten in absolutem Alkohol gehärtet und mit schwach erwärmter Giemsa-Lösung (10 Tropfen auf 10 ccm Aq. dest.) gefärbt. Von jedem Präparat wurden 100 Leukocyten gezählt; Blutkörperchen, die mehr als 10—12 Bakterien phagocytiert hatten, wurden von der Zählung ausgeschaltet. Der opsonische Index gesunder Pferde überschritt nicht die normalen Grenzen von 0,8 und 1,2, während bei den an akutem Malleus leidenden Pferden Schwankungen des Index einerseits bis 2,05, andererseits bis 0,29 beobachtet wurden, besonders kurz vor dem Exitus letalis. Dazwischen fanden sich aber bei den notorisch kranken Tieren wiederholt normale Werte, welche die praktische Bedeutung der Methode für diagnostische Zwecke so gut wie illusorisch machen.

Nur der Vollständigkeit halber seien noch die Versuche von Zurkan erwähnt. Das Serum stammte hauptsächlich von Pferden vor und nach der Injektion verschiedener Rotzantigene. Die Leukocyten wurden aus der Bauchhöhle von Meerschweinchen gewonnen, welchen 18—20 Stunden zuvor 10,0 Peptonbouillon und unmittelbar vor dem Gebrauch 10,0 physiologische Lösung intraperitoneal eingeführt worden war. Die Bakterien wurden 12—14-stündigen Agarkulturen entnommen, emulgiert, $1^1/_2$ Stunden auf 60° C erhitzt und zur Entfernung der Schleimsubstanz mehrfach in der Zentrifuge gewaschen. Die physiologische Lösung, welche zu allen Manipulationen diente, enthielt 0,63 Proz. NaCl + 1 Proz. Natrii citrici. Die Mischung aller 3 Ingredienzien zu gleichen Teilen wurde 20—30 Minuten bei

37° C gehalten, die nach WRIGHTscher Vorschrift angefertigten Präparate mit Karbolthionin, nach GIEMSA oder nach MAY-GRÜNWALD gefärbt. Eine Zählung der phagocytierten Bacillen fand nicht statt, sondern es wurde nur überhaupt das Vorhandensein oder Fehlen (!) von Phagocytose festgestellt.

Auf eine allgemeine praktische Verwendung beim Rotz hat die Opsoninbestimmung, wenigstens zu diagnostischen Zwecken, sicherlich keine Aussichten, schon wegen ihrer technischen Schwierigkeiten, sowie wegen der subjektiven Fehlerquellen, welche durch das Zählverfahren bedingt sind.

5. Sero-anaphylaktische Probe.

Da rotzkranke Pferde allergetisch auf verschiedene Malleusantigene reagieren, so lag die Frage nahe, ob es möglich sei, diese Anaphylaxie mit dem Serum der rotzkranken Individuen passiv auf kleine Laboratoriumstiere zu übertragen und auf solche Weise eine weitere diagnostische Hilfsmethode zu gewinnen.

SCHERN hat diese Frage an Kaninchen und Meerschweinchen zu lösen versucht. Erstere erhielten 3—5 ccm karbolisierten rotzigen Pferdeserums in die Bauchhöhle und 24 Stunden darauf 0,1 ccm flüssigen Malleïns, welches Dr. FOTH dem Verfasser zur Verfügung gestellt hatte, in die Vene. Diese zweite Einspritzung hatte keine reaktiven Erscheinungen zur Folge. Die Meerschweinchen wurden mit 1,5—5,0 ccm sowohl karbolisierten, als auch nichtkarbolisierten Pferdeserums vorbehandelt und nach 24—48 Stunden mit 0,05 ccm flüssigen Malleïns bzw. 0,08 g trockenen Malleïns (FOTH) bzw. 0,5 bis 1,0 ccm Rotzbacillenextrakt (offenbar durch Behandlung der Rotzbacillen mit Antiformin gewonnen) intracardial nachgespritzt. Bei einzelnen der Meerschweinchen sind Symptome, wie Benommenheit, Zuckungen, Lähmung und sogar der Tod, beobachtet worden, Symptome, „die nicht mit Sicherheit von der Anaphylaxie haben getrennt werden können“. Trotzdem ist SCHERN der Ansicht, daß sich die passive Anaphylaxie zur Diagnose des Rotzes in der Praxis nicht eignen wird.

Analoge Experimente sind im Laboratorium des Verfassers[560] zum Teil von diesem selbst in Gemeinschaft mit HARTOCH, zum Teil von SIRENSKY ausgeführt worden, und zwar unter ausschließlicher Verwendung von Meerschweinchen, bekanntlich dem empfindlichsten Objekt für Anaphylaxieversuche. Die Tiere wurden vorbehandelt, indem ihnen das Serum normaler bzw. rotzkranker Pferde in Dosen von 2—10 ccm intraperitoneal eingeführt wurde. Nach 24 Stunden erhielten sie dann eine Injektion von 0,3—1,5 ccm unseres russischen Malleïns oder aber eine Emulsion von abgetöteten Rotzbacillen in die Jugularvene. Als unmittelbare Folge der Reinjektion trat bei allen Tieren ein Abfall der Körpertemperatur ein, der jedoch im allgemeinen unbedeutend war und bald (weniger als 1 Stunde) normaler oder sogar erhöhter Temperatur Platz machte. Bei den mit Rotzserum vorbehandelten Meerschweinchen wurden außerdem gewisse Erscheinung beobachtet, wie Unruhe, Zittern, Kratzen, Niesen, welche an die von den Eiweißanaphylaxieversuchen her bekannten erinnern, niemals dagegen Asphyxie, Krämpfe und Tod. Indessen kamen ebendieselben Symptome, freilich in schwächerem Maße, bisweilen auch

bei denjenigen Meerschweinchen vor, die mit Normalserum vorgespritzt waren. Es liegt auf der Hand, daß auch solche Resultate, wie wir sie erhalten haben, sich zunächst für die Rotzdiagnose praktisch nicht verwenden lassen.

Ebensowenig ist auf den Erfolg einer Versuchsanordnung zu rechnen, welche Bernazky in einer vorläufigen Mitteilung in Vorschlag gebracht hat. Er sensibilisierte aktiv Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde, indem er ihnen intraperitoneal oder intravenös abgetötete Rotzbacillen resp. Mallein einführte. Nach Verlauf von 14 Tagen sollen diese Tiere auf die Injektion von Pferde-Rotzserum mit anaphylaktischen Erscheinungen verschiedener Intensität, von kaum angedeuteten Krämpfen bis zum Shock-Tod, reagiert haben. Somit müßte Bernazky im Blute malleöser Pferde nicht etwa Antirotzkörper, sondern das Rotzantigen selbst gesucht und nachgewiesen haben. Denselben Sinn hätte auch sein Vorschlag einer passiven Sensibilisierung von Meerschweinchen durch Serum eines gegen Rotzantigen immunisierten Tieres mit tags darauf nachfolgender Reinjektion des zu untersuchenden Serums rotziger Pferde. Eine von Sirensky ausgeführte Nachprüfung dieser Angaben, hat, wie zu erwarten stand, dieselben in keiner Weise bestätigen können.

Literatur.

Die in eckigen Klammern beigefügten Zahlen bezeichnen die Nummer des Werkes in diesem Verzeichnis, nach welchem der betreffende Autor zitiert ist; Bg. = Baumgartens Jahresbericht; E. & S. = Ellenberger & Schütz Jahresbericht.

1. Abildgaard, zit. nach Viborg.
2. Abolensky, J., Rotz bei Raubtieren (russ.). Arch. f. Veter.-Wissensch., 1894.
3. Afanassieff, N., Beiträge zur Frage v. d. Serumdiagnose beim Rotz (russ.). Diss. Jurjeff, 1900.
4. Alexejeff, A. N., Zur Kasuistik der Ophthalmoreaktion bei Rotz. Gelehrte Aufzeichnungen des Kasanschen Veterinär-Instituts 1908 (russisch).
5. Altuchoff, P. G., Zur Frage von der Struktur und Genesis des Rotzknotens in den Lungen (russ.). Arch. f. Veter.-Wissensch., 1894.
6. — Ueber die Wirkung einiger physik. Agentien auf die Lebensfähigkeit der Rotzstäbchen usw. (russ.). Dissert. Jurjeff, 1898.
7. Andrejeff, Ueber das Verhalten der Normal- und Immunagglutinine zur Adsorption usw. (russ.). Arch. f. Veter.-Wissensch., 1910.
8. Andrejewsky, G. M., Zur Frage der Malleïnisation im allgemeinen und der Ophthalmomalleïnisation im besonderen. Bote f. öffentl. Veterinärwesen, 1909 (russisch).
9. Andrianopolit, A. S., Zur Rotzdiagnose (russ.). Diss. Warschau, 1902.
10. Apsyrtus, zit. nach Bass.
11. Archangelsky, P., Rotz und Malleïn. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894.
12. Archaroff, J., Zur Frage vom Gifte der Rotzbacillen. Milit.-med. Journ. (russ.), 1893.
13. Arloing, De la pneumobacilline comme réactif révélateur de la morve. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893.
14. Arpád, Julius, Beitrag zur Agglutination des Rotzbacillus. Veterinarius, Bd. 25 (ungar.). Ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
15. Aruch, E., & Petrini, P., Contributo allo studio della immunità e curabilità etc. Il moderno Zooiatro, 1903.
16. Auer, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 39, 1883. [496].
17. Babes, A., Action de l'extrait de sang du bœuf etc. Compt. rend. de l'ac., T. 115 1892.
18. — Note sur une substance isolée du bac. de la morve. Arch. de méd. expér. etc., 1892.

19. BABES. V., Observation sur la morve. Ebenda, T. 3, 1891.
20. — Die Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39, 1892.
21. BABES & HAVES, siehe CORNIL & BABES.
22. BABES, V., RIGLER, P., & PODASCA, C., Sur les toxines de la morve . . . et le sérum antimorveux. Arch. d. scienc. méd., 1897 [Bg.].
23. BALDONI, A., L'argento colloidale Credé e la morva, et Ancora sull' uso dell' argento etc. Clinica veterinaria, Nr. 23 et Nr. 32, 1899.
24. BALIZKI, M., Comment se comportent les chiens envers le virus de la morve. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, T. 2 (russ.), 1888.
25. BANG, B., Forsög med Mallein. Tidsskrift for Veterinaerer, Bd. 22, 1892 [Bg.].
26. BASCHINSKY, Rotz bei Pferden. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1873.
27. BARNI, GIORGIO, Della diagnosi della morva etc. Clinica veter., 1893.
28. BASS, E., Die Rotzkrankheit der Pferde. Eine literarhistorische Studie. Zeitschrift f. Tiermed., Bd. 19, 1893.
29. BASSI, Il medio veterinario, 1872 [271].
30. BAUMGARTEN, P., Zur Frage der Sporenbildung bei Rotzbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888.
31. — Lehrbuch der pathol. Mykologie, 1890.
32. BAXTER, Journ. de méd. vétér. u. Rev. des sc. méd., 1877 [73].
33. BEINAROWITSCH, S. K., Ueber die Dosierung des Tuberkulins etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1903.
34. BELITZER, A. W., Zur Frage von der Konservierungsdauer etc. Vet.-Rundschau (russ.), 1902.
35. BENJAMIN, Sur la morve du lion etc. Bull. de la soc. centr. vétér., 1885.
36. BERESIN, N., Materialien zur path. Anatomie des Pferderotzes. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1881.
37. BERNAZKY, Ueber die Diagnose des okkulten Rotzes (russ.). Russky Wratsch, 1911.
38. BERTON, Recueil de méd. vétér., 1898 [E. & S.].
39. BESREDKA, Etudes sur le bac. typhique etc. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 19, 1905.
40. DE BLIEK, L., Vergelijkende onderzoekingen naar de onderkenningsmiddelen van kwaden droes. Veeartsenijkundige Mededeelingen I, Departement van Landbouw, Buitenzorg 1909.
41. BOER, O., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 1890.
42. BOLLINGER, Zeitschr. f. Tiermed., 1875 [271].
43. — Die Zoonosen, in v. Ziemssens Handb. d. spez. Pathol., Bd. 3, 1876.
44. — Kehlgangsdrüsen exstirpiert z. anat. Untersuch. etc. Zeitschr. f. Tiermed., 1880 [166].
45. BONHOFF, Berl. klin. Wochenschr., 1897.
46. BONOME, A., Alcune proprietà biologiche del bacillo della morva. Riforma med., 1894, III.
47. — Nuove osservazioni sull' efficacia diagn. e curat. dei prodotti del bac. della morva etc. Riforma med. II, 1894; deutsch in Deutsche med. Wochenschrift, 1894.
48. — Ueber die Schwankungen des Agglutinin- und Präzipitingehaltes des Blutes während der Rotzinfektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 1905.
49. BONOME, A., & VIVALDI, M., Ueber die spezif. Wirkung einiger Substanzen usw. Deutsche med. Wochenschr., 1892.
50. — — Sull' importanza della malleina etc. Riforma med., 1892.
51. BOROWSKY, P. J., Zur Immunisation gegen Rotz. Veter.-Rundschau (russ.), 1899.
52. BOSC, Essais de désinfection par les vapeurs de formaldéhyde etc. Ann. Pasteur, T. 10, 1896.
53. BOSCHETTI, Di alcuni casi di morva con localizzazione cerebrale. Il moderno Zooiatro, 1892.
54. — La maleina e il siero di sangue morvoso etc. Ibid., 1892.
55. BOUCHARD, CAPITAN & CHARRIN, Note sur la culture du microbe de la morve etc. Compt. rend. de l'ac., 1882 [342].
56. BOULEY, Recueil de méd. vétér., 1843 [344].
57. — Ibid., 1861 [344].
58. BOURGES & MÉRY, Recherches sur le sérodiagnostic de la morve. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1898.
59. — — Note sur le séro-diagnostic de la morve. Arch. de méd. expér. etc., 1900.

60. Brazzola, F., Ricerche sul Microorganismo specif. della Morva. Clinica veter., Vol. 9, 1886.
61. Breschet & Rayer, De la morve chez l'homme, chez les solipèdes etc. Recueil de méd. vétér., 1840.
62. Brigidi, Vincenzo, zit. nach Löffler.
63. Brigidi, Lo sperimentale, 1873 [271].
64. Bromberg, P., De l'influence des plus hautes témpératures etc. Compt. rend. des traveaux de l'inst. vétér. à Kharkow, T. 3 (russ.), 1889 et 1890.
65. Bronstein, O. J., Ueber die Wirkung des Trikresols etc. Med. Rundschau (russ.), 1896.
66. Burgess, Lancet, 1837 [61].
67. Cadéac & Malet, Sur la résistance du virus morveux etc. Compt. rend. de l'ac., T. 103, 1886.
68. — — De l'hérédité de la morve. Rev. vétér., 1886.
69. — — Etude des liquides virulents de la morve. Ibid., 1886.
70. — — La transmission de la morve sur le porc. Recueil de méd. vétér., 1886.
71. — — Rev. vétér., 1886, p. 406, 457.
72. — — Ibid., 1886, p. 517
73. — — Résistance du virus morveux etc. Ibid., 1886 et 1887.
74. — — Etude expérim. de la transmission etc. Ibid., 1888.
75. — — Sur la transmission de la morve par les voies digestives. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., 1894.
76. Cadéac & Meunier, Recherches expérim. sur l'action antiseptique etc. Ann. Pasteur, T. 3 et Journ. de méd. vétér., 1889.
77. Cadiot & Gilbert, Sur la cirrhose morveuse du foie etc. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1895.
78. Cadiot & Roger, Action de la tuberculine et de la malléine sur la sécretion sudorale. Ibid., 1893.
79. Cao, Giuseppe, L'Ufficiale Sanitario, 1898. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899.
80. Capitan & Bert, Paul, Compt. rend. de la soc. de Biol., 1883 [271].
81. Chardin, Diagnostic de la morve etc. Bull. de la soc. centr. vétér., 1893.
82. Chauveau, Compt. rend. de l'ac., T. 68, 1869 [271].
83. v. Chelchovski, Mikrosk. Diagnose des Rotzes an lebenden Pferden. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1889; deutsch in Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1889.
84. — Zur Charakteristik des Rotzkontagiums. Kochs Revue f. Tierheilk., 1891 [Bg.].
85. Chenot, P. N., & Picq, J., De l'action bactéricide du sérum etc. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1892.
86. Choromansky, K., Wirkung des Malleïns auf die Conjunctiva des Auges. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 41, 1908.
87. Christot & Kiener, Compt. rend. de l'ac., T. 67 et Recueil de méd. vétér., 1868 [271].
88. Cochrane, R. Cecil, Glanders in South Africa. Journ. comparat. path. and therapeut., 1902.
89. Coleman, in Delabère-Blaine, Notions fondamentales de l'art vétérinaire, T. 3, Paris 1803 [69].
90. Coleri oeconomia ruralis et domestica. Mainz 1645 [533].
91. Colin, Bull. de l'ac. de méd., 1868 [271].
92. Colin, G., Morve latente avec lésion des organes génitaux. Arch. vétér., 1877. [341].
93. Comeny, Morve latente dévoilé par . . . malléine. Bull. de la soc. centr. vétér., 1892.
94. Conradi, Die Hyphomycetennatur des Rotzbacillus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1900.
95. Conte, zit. nach Nocard & Leclainche [341].
96. Cornil, Sur la pénétration des bacilles de la morve à travers la peau intacte. Semaine méd., 1890.
97. Cornil, A. V., & Babes, V., Les Bactéries. 3e édit., Paris. 1890.
98. Coupland, Med. times and gaz., 1872 [43].
99. Csokor, Vergl. path.-anat. Studien über d. Rotz und d. Tuberkulose d. Pferdes. Revue f. Tierheilk., Bd. 9, 1886 [343].
100. — Rotz bei einem Schafe etc. Oester. Zeitschr. f. wiss. Veterinärk., 1888 [Bg.].
101. Curtis, The Veterinarian, 1840 [344].

102. Czaplewski, Bemerkungen zur Gramschen Methode usw. Hyg. Rundschau, 1896.
103. Daválos, J. N., Contribucion al estudio de agua de coco como medio de cultivo de diferentes gérmenes patogenes. Crônica medico-quirurgica de la Habana, 1892, Nr. 11 [Bg.].
104. Debrade, Arch. vétér., 1893 [344].
105. Decroix, Journ. d. méd. vétér. milit. de Françe, 1863 [271].
106. — Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., 1870—71 [43].
107. — Morve du chien. Bull. de la soc. centr. vétér., 1883.
108. Dediulin, A., Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899.
109. — Zur Serumdiagnose bei Rotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900.
110. — Zur Diagnose und Bekämpfung des Rotzes. Ebenda, 1902.
111. — Zur Rotzinfektion durch den Magendarmtraktus. Ebenda, 1902.
112. Degive, A., Diagnostic de la morve etc. Ann. de méd. vétér., 1887 [E. & S.].
113. — Diagnostic . . . pomme de terre. Ibid., 1888 [E. & S.].
114. — Diagnostic . . . malléine. Ibid., 1892.
115. Dieckerhoff, W., Lehrbuch der spez. Pathologie u. Therapie f. Tierärzte, Bd. 1, Berlin 1888.
116. — Beobachtungen . . . Arg. colloidale. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1899.
117. Dieckerhoff & Lothes, Beiträge zur Beurteilung d. Malleïns. Ebenda, 1891 und 1892.
118. Dieffembach, zit. nach Cadéac & Malet [69].
119. Dietrich, Die Cuti- und Ophthalmoreaktion bei Rotz. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 34, 1908.
120. Dietz, Spermin bei Impfrotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1897.
121. Dshunkowsky, E. P., Rotzinfektionsversuch bei einem Kamel. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899.
122. Duffaut, Rev. vétér., 1888 [E. & S.].
123. Duval, Gasne & Guillemont, Observations de morve aigue humaine. Arch. de méd. expér., T. 8, 1896.
124. Eckert, N. J., Zur Pathologie des Blutes beim Rotzprozesse der Pferde (russ.) Dissert. St. Petersburg, 1883.
125. Eggeling, zit. nach Dieckerhoff [115] und Nocard & Leclainche [341].
126. Ehrich, Zur Symptomatol. und Pathol. des Rotzes beim Menschen. Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 17, 1896 [496].
127. Ellioston, On the glanders on the human subject. Med. chir. Transact., Vol. 16, 1830 [341].
128. Ercolani. Il medico veterinario, 1861 [271].
129. Fedders, W. W., Ueber die Ophthalmoreaktion bei rotzigen Pferden. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen, 1909 (russ.).
130. — Theorie und Technik der Wassermannschen Reaktion beim Rotz. Ebenda, 1910.
131. Fedorowsky, V., Zur Agglutination der Rotzmikroben vom Standpunkte der vergl. Pathologie und differ. Diagnostik. Diss. Jurjeff, 1902 (russ.).
132. Ferraresi & Guarnieri, Sopra un caso di morva nell'uomo. Atti della R. Accad. di Roma, anno XIII, 1886—87 [31].
133. Ficker, M., Zur Rotzdiagnostik. Hyg. Rundschau, Bd. 15, 1905.
134. Finger, Ernest, Zur Frage der Immunität und Phagocytose bei Rotz. Zieglers Beiträge, Bd. 6, 1889.
135. Forestier, Un cas de farcin aigu. Lyon méd., 1897.
136. Foth, H., Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile des Malleïns. — Ueber Malleïn. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892.
137. — Ueber die praktische Bedeutung des trockenen Malleïns (Malleïnum siccum). Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 19, 1893.
138. — Gleicher Titel, Ebenda, Bd. 20, 1894.
139. — Ueber die Gewinnung eines festen Malleïns und über seine Bedeutung usw. Berlin 1896.
140. — Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung des Malleïns. 8. Intern. Tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 1, 1905.
141. Foulerton, A., On serumdiagnosis in glanders. Lancet, 1897.
142. Fraenkel, Carl, Grundriß der Bakterienkunde, 2. Aufl., Berlin 1887.
143. Frederikse, Sur l'usage de la malléine. Recueil de méd. vétér., 1895.
144. Friedberger, Chron. Rotz beim Pferde. Jahresber. d. k. Zentral-Tierarzneischule in München, 1876—1877.
145. Fursenko, B. W., Ueber Massendiagnosen für Rotz. Arch. f. Veter.-Wissensch., 1908 (russisch).

146. Furtuna, S. St., Das Resultat der in Rumänien mit Malleïn gemachten Experimente. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1901**.
147. — Etablissement de principes uniformes pour l'estimation de la réaction de la tuberculine et de la malléine. 8. Intern. Tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 1 u. 3, **1905**.
148. Gaehtgens, W., Beitrag zur Agglutinationstechnik. Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
149. Galli-Valerio, B., Contribution à l'étude de la morphologie du Bacillus malleï. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Bd. 26, **1899**.
150. — Seconde contribution etc. Ibid., Bd. 28, **1900**.
151. Galtier, V., Recueil de méd. vétér., **1880** [271].
152. — Inoculation de la morve au chien. Compt. rend. de l'ac., T. 92, **1881**.
153. — Compt. rend. du IV. Congrès internat. d'Hygiène à Geneve, II, **1882** [E. & S.].
154. — Traité des maladies contagieuses, 2. édit., Paris **1891**.
155. — Absorption des virus par la conjonctive. Journ. de méd. vétér., **1899**.
156. — Diagnostic expérimental etc. Ibid., **1901**.
157. — Action de l'essence de térébenthine etc. Ibid., **1901**.
158. — Action de la glycérine etc. Ibid., **1902**.
159. Gamaleïa, N., Sur l'exaltation de la virulence du b. morveux. Ann. Pasteur, **1890**.
160. Gerlach, Jahresber. d. k. Tierarzneischule zu Hannover, **1868** [271].
161. — Ebenda, **1869** [271].
162. Godsiazky, N. Ch., Zur Rotzdiagnose (russ.). Bote f. öffentl. Veter.-Wesen, **1900** und Arch. f. Veter.-Wissensch., **1901**.
163. Gohier, Mém. et observ. sur la chir. et méd. vétér., Paris, Lyon **1813** [73].
164. — Wörterbuch der Tierheilkunde von Hurtrel d'Arboval, übersetzt von Renner, Weimar, Bd. 3, **1839** [442].
165. Gold, J., Ein Fall von Heilung des Rotzes usw. Berl. klin. Wochenschr., **1889**.
166. Gordejeff, Operative Bestimmung d. Pferderotzes. Veter.-Bote (russ.), **1884**.
167. Gorini, C., Observation sur le diagnostic bactériol. de la morve. Ann. de Microgr., Vol. 8, **1896**.
168. — Giorn. d. R. società ital. d'Igiene [Bg.].
169. Gourfein, Revue méd. de la Suisse romande, **1897**.
170. Gräfe, Arch. f. Ophthalm., Bd. 13, **1857** [496].
171. Grigorowitsch, Augen-Malleïnisation als diagnost. Mittel bei occultem Rotz. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), **1910**.
172. Grundsätze für die Blutuntersuchung zur Rotzdiagnose. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 7, S. 169.
173. Grünwald, Zur Differentialdiagnose des Rotzes. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., **1884** [E. & S.].
174. — Uebertragungsversuche usw. Ebd., **1888** [Bg.] und russ. in Arch. f. Veter.-Wissensch., **1888**.
175. Guinard & Artaud, Etude comparée . . . la malléine et la tuberculine. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1895**.
176. Gutzeit, Ueber Malleïn. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. 4, **1892**.
177. de Haan, J., & Hoogkamer, J., Beitrag zur Kenntnis des Malleïns als Diagnosticum und als Heilmittel für Rotz. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 55, **1906**.
178. Hallier, Ueber einen bei der Rotzkrankheit der Pferde auftretenden Parasiten usw. Bayersches ärztl. Intelligenzbl., **1868** [271].
179. Hamont, zit. nach Löffler.
180. Haubner, Magazin von Gurlt & Hertwig, **1859** [344].
181. Hell & Töper, The veter. journ., **1893** [249].
182. Helmann, Ch., Diagnose des Rotzes mittels subkutaner Injektionen von Rotzbacillenextrakt. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), **1891**.
183. Henssen, O., Ueber das Wachstum einiger Spaltpilzarten auf Nierenextrakt-Nährböden. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, **1895**.
184. Hering, Repertorium d. Tierheilk., **1871** [442].
185. Hertwig, Magazin f. d. ges. Tierheilk., **1874** [271].
186. Heyne, Versuche mit Rotzlymphe. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1891**, Nr. 33 u. 48 und **1893**, Nr. 32.
187. — Ueber die Ergebnisse . . . in Posen. Ebenda, **1895**.
188. Hoare, W., & Peard, J., Journ. comparat. Path. and Therapeut., **1894** [E. & S.].
189. Holtzendorff, H., Ein Beitrag . . . Malleïn. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1894**.
190. Hoogkamer, L. J., Tierärztl. Blätter f. Niederl. Indien, **1897** [E. & S.].

191. Hueppe, Ferd., Beobachtungen über die Wirkung des Malleïns. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894.
192. Humbert, Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1894.
193. Hutyra, Zur Agglutinationsprobe bei der Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschrift, 1909.
194. Hutyra, F., & Marek, J., Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere, III. Aufl., Bd. 1, 1910.
195. Hutyra, F., & Preisz, H., Ueber den diagn. Wert des Malleïns. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 20, 1894.
196. Iwanoff-Judin, J., Wirkung des Malleïns auf die Conjunctiva des Auges. „Veterinär-Arzt“ 1908 (russisch).
197. Izkowitsch, S., Zur Diagnose des Rotzes (russ.). Dissert. Dorpat 1888.
198. Jäger, H., Untersuch. über die Wirksamkeit versch. chem. Desinfektionsmittel usw. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, 1889.
199. Jakowski, M., Ein ungewöhnl. Fall von chron. Rotz bei Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18, 1890.
200. Jaworsky, P., Rotzdiagnose mittels Malleïn. Gelehrte Aufzeichn. d. Veter.-Instituts zu Kasan (russ.), 1893.
201. — Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1895.
202. Jensen, C. O., Ueber die Serumagglutination. Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1901; deutsch in Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901.
203. Jewseïenko, S., Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1896.
204. Joest, E., „Bericht über das Pathol. Institut“. Bericht über die Königl. tierärztliche Hochschule zu Dresden auf das Jahr 1907.
205. Johne, A., Bericht über d. Veter.-Wesen im Königr. Sachsen, 1870 [344].
206. — Ebenda, 1891 [E. & S.].
207. Kalning, O., Zur Diagnose des Rotzes. Arch. f. Veter.-Wissenschaft (russ.), 1891.
208. Karsten-Harms & Koch, Jahresb. d. Tierarzneischule zu Hannover, 1875. [271].
209. Kernig, Ein Fall von chron. Rotz. (Wurm) beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 12, 1887.
210. Kersting, Nachgelassene Manuskripte über die Pferdewissenschaft [533].
211. Keyser, F. P., Diagnose des Rotzes am Kadaver mittels Komplementbindung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 49, 1909.
212. Kiemann, Akuter Rotz. Wien. med. Wochenschr., 1888 [199].
213. King, W. E., & Houghton, E. M., A simplified method of diagnosing glanders by agglutination. Amer. Veter. Review, Vol. 31, 1907.
214. Kitt, Th., Versuche über Züchtung d. Rotzpilzes. Jahresber. d. Kgl. Central-Tierarzneischule, München 1883—84.
215. — Nachtragsnotiz usw. Ebenda, 1884—85.
216. — Ueber Impfrotz beim Igel. Wochenschr. f. Tierheilk., 1887.
217. — Impfrotz bei Waldmäusen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
218. — Ueber Impfrotz bei Wühlratten. Oest. Monatsschr. f. Tierheilk., 1888.
219. — Die Rotzdiagnostik mittels Malleïn. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, 1893 [Bg.].
220. — Neueres über Rotz- und Malleïnproben. Ebenda, Bd. 6, 1895 [Bg.].
221. — Versuche über Rotz und Malleïn. Jahresber. d. tier. Hochschule in München, 1896—97 [Bg.].
222. — Malleïnprüfungen in Bayern. Wochenschr. f. Tierheilk., 1901 [E. & S.].
223. Kleine, F. K., Ueber Rotz. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, 1903.
224. Klenke, Journ. vétér. et agric. de Belgique, 1843 [271].
225. Klepzoff, K. S., Immunisierung mit Proteïnen des B. mall. Veter.-Rundsch. (russ.), 1899.
226. Kocourek, F., Veterinarius (ungar.), 1894 [E. & S.].
227. Koneff, D. F., Ein neues Verfahren für die Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wissenschaften, 1908 (russisch).
228. — Präzipitationsreaktion als diagnostische Methode bei Rotz. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, 1910.
229. v. Korányi, Fr., Zoonosen. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther., Bd. 5, 1897.

230. Krajewsky, A. A., Zur Lehre von der Uebertragung des Pferderotzcontagiums auf Carnivoren. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1882.
231. — Malleïn bei schwer erkennbarem Rotz. Ebenda, (russ.), 1893.
232. — Zur Malleïnfrage. Ebenda (russ.), 1899.
233. — Zur Morphologie des Bac. malleï. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1899.
234. Kranzfeld, D., Zur Kenntnis des Rotzbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
235. Krasnowsky, Rotz bei Hunden. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902.
236. Kresling, K., Sur la préparation et la composition de la malléine. Arch. d. sciences biol., T. 1, 1892.
237. — Zur Biologie und Chemie . . . . des Rotzbacillus. Pharmac. Zeitschr. f. Rußland, 1894.
238. Krestowsky, A., Augenmalleïnisation. Arch. f. Veter.-Wissensch., 1908 (russ.).
239. Kühne, H., Ueber Färbung von Bacillen in den Malleusknoten. Fortschr. d. Med., Bd. 6, 1888.
240. Kurloff, M. G., & Wagner, K. E., Ueber die Wirkung des menschl. Magensaftes usw. Wratsch (russ.), 1889.
241. Kutscher, Zur Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21, 1895.
242. La Fosse le père, Traité sur le véritable siège de la morve des chevaux et les moyens d'y remedier. Paris 1749 [533].
243. Lalosse, Rev. vétér. de Toulouse, 1876 [271].
244. Lahne, Zur Diagnose des Lungenrotzes. Oesterr. Monatsh. f. Tierzucht, 1889 [Bg.].
245. Langenbeck, Bernhard, Frorieps Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde. Weimar 1841 [271].
246. Laquerrière, ... inoculation de la morve au chien. Recueil d. méd. vétér., 1884.
247. — 4 Notes sur l'emploi de la malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892.
248. — Sur la malléine. Ibid., 1894.
249. Lawrinowitsch, M., Heilungsversuche usw. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903.
250. Leblanc, C., Bull. de l'acad. royale de méd., T. 4, 1838 (?). [61].
251. — Sur la malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893.
252. — Ibid., 1894.
253. — Recueil de méd. vétér., 1895.
254. Leclainche, E., Etudes sur la malléine. Rev. vétér., 1892.
255. — Ibid., 1894.
255a. — Ibid., 1896.
256. Leclainche & Montané, Etude sur l'anatomie pathol. de la morve pulmonaire. Ann. Pasteur, T. 7, 1893.
257. Lehmann & Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie. München 1896.
258. Leisering, Zur pathol. Anat. des Rotzes. Bericht über das Veterinärwesen im Königr. Sachsen für das Jahr 1862.
259. — Bericht über das Veterinärwesen in Sachsen, 1864 [442].
260. Leo, Hans, Beiträge zur Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889.
261. Leonhardt, Zur Wirkung von Arg. colloid. usw. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1899.
262. Leredde, Etude sur l'anatom. pathol. de la morve. Thèse de Paris, 1893 [341].
263. Levandovsky, A., Ueber Indol- und Phenolbildung durch Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., 1890.
264. Levy, E., Ueber die Aktinomycesgruppe usw. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 1899.
265. Levy, E., Blumenthal, F., & Marxer, A., Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen usw. Ebenda, Bd. 42, 1906.
266. — — — Ueber Immunisierung gegen die Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 3, 1907.
267. Levy & Wolf, Bakteriol. Notiz- und Nachschlagebuch. Straßburg 1897.
268. Liautard, Journ. vétér. de Midi, 1863 [442].
269. — Some experim. researches on the use of malleine. Amer. veter. Review, Vol. 18, 1895.
270. Lissitzyn, F., L'inoculation de la morve de cheveaux au chat etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), 1888.
271. Löffler, Die Aetiologie der Rotzkrankheit. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1886.

272. Löffler & Schütz, Deutsche med. Wochenschr., 1882.
273. Lorin, Observation sur la communication du farcin des chevaux aux hommes. Journ. de méd. chirurg. et pharm., 1812 [43].
274. Lussana, T., & Romaro, V., Sulla morva. Arch. ital. di clinica med., 1889 [Bg.].
275. Macé, E., Traité pratique de Bacteriologie, 4. édit., Paris 1901.
276. Mac Fadyean, Malleïn as an aid etc. Journ. compar. Path. and Therapeut., Vol. 6, 1893.
277. — The diagnostic value of the local reaction etc. Ibid., Vol. 7, 1894.
278. — Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Ibid., Vol. 9, 1896.
279. — The curability of glanders. Ibid., Vol. 13, 1900.
280. Mac Fadyean & Hunting, Malleïn as an aid etc. Ibid., Vol. 5, 1892.
281. Makoldy, A., Veterinarius (ungar.), 1892 u. 1893 [E. & S.].
282. Malassez, zit. nach Nocard & Leclainche [341].
283. Malm, Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Tuberkulin- und Malleïnreaktion. 8. Intern. Tierärztl. Kongr. in Budapest, Bd. 1, 1905.
284. Malzeff, Les chats et les glandes sousmaxillaires etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, T. 3 (russ.), 1889—90.
285. — Le chat dans le diagnostic de la morve. Ibid.
286. — Rotzimmunität beim Pferde. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891.
287. — Versuch mit Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892.
288. — Wirkung d. Arg. colloid. etc. Veter.-Rundsch. (russ.), 1900.
289. Marcone, Immunità dei bovini contro la morva. Riforma veter., 1900 [342].
290. Marie, N. N., Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.) 1894.
291. — Untersuchungen über die aktive Beweglichkeit des Rotzbacillus. Ibid., 1901.
292. — Gegenwärtiger Stand usw. Arch. russes de Pathol. etc. (russ.), 1902.
293. Martel, H., Application de la méthode de v. Pirquet au diagnostic de la morve, chez l'homme et chez le cheval. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., 1907.
294. Marx, Hugo, Zur Morphologie des Rotzbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, 1899.
295. Marxer, A., Ueber Immunisierung gegen Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschrift, 1908.
296. Maximowitsch, Milit.-med. Journ. (russ.), 1889 [348].
297. Maslakowetz & Shochowsky, zit. nach Fedders [130].
298. Matweïeff, W., Bereitung und diagnostische Bedeutung des Malleïns. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902.
298a. — Zur Beurteilung der Malleïnreaktion. II. Russ. tierärztl. Kongr., Moskau 1910.
299. Mayer, Georg, Ueber das Wachsen von Mikroorganismen auf Speicheldrüsen- und Mucin-Nährböden. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, 1899.
300. — Zur Kenntnis d. Rotzbacillus usw. Ebenda, Bd. 28, 1900.
301. Mesnard, Morve du chien. Bull. de la soc. centr. vétér., 1884.
302. Meyrick, The veter. journ., 1883 [344].
303. Miessner, Versuche über den Einfluß des Malleïns auf den Agglutinationswert des Blutes gesunder und rotzkranker Pferde. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 34, 1908.
304. — Die Schnellagglutination und ihre Verwendung bei der Serodiagnose des Rotzes. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, 1908.
305. — Die Verwendung der Präzipitation in Form der Schichtungsmethode zur Diagnostik der Rotzkrankheit. Ebenda, Bd. 51, 1909.
306. Miessner & Trapp, Die Komplementbindung beim Rotz und ihre Beziehung zur Syphilisreaktion. Ebenda, Bd. 52, 1909.
307. Michin, N., Versuch einer Anwendung der Ophthalmomalleïnisation bei Pferden. Veter.-Rundschau, 1909 (russisch).
308. Migula, System der Bakterien. Jena 1900.
309. Mikrukoff, W., De la modification . . . . des globules rouges etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), T. 3, 1889—90.
310. Mitteilungen aus den amtl. Veterinär-Sanitätsberichten. Berichtsjahr 1899 (zusammengestellt v. J. Esser und W. Schütz). Arch. f. Tierheilk., Bd. 27, 1901.
311. Molkentin, Rudolf, Ein Beitrag zur Sicherstellung der Diagnose des occult. Rotzes. Dissert. Dorpat 1883.

312. Moore, Taylor & Giltner, The agglutination method for the diagnosis of glanders. Amer. Veter. Review, Vol. 30, **1906**.
313. Mozarsky, L., Wirkung der wichtigsten Verdauungssäfte auf d. Rotzkontagium. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), **1891**.
314. Müller, M., Beitrag zur Agglutinationstechnik beim Rotz. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**.
315. — Ueber die Verwendbarkeit der Präzipitinreaktion zur Rotzdiagnose und die Beziehungen der Rotzpräzipitine zu den Rotzagglutininen. Zeitschr. f. Immunitätsf., 1. Abt., Orig., Bd. 3, **1909**.
316. Müller, M., Gaehtgens, W., & Aoki, K., Vergleichende Untersuchungen zur Auswertung der diagnostischen Methoden bei Rotz. Ebenda, Bd. 8, **1911**.
317. Neimann, Au sujet du traitement de la morve. Bull. de la soc. centr. vétér., **1890**.
318. Neisser, Berl. klin. Wochenschr., **1893** [495].
319. Nevermann, Die Agglutinationsprobe bei Rotz. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**.
320. Nicolle, M., Methode de recherche des microorganismes etc. Ann. Past., **1892**.
321. — Etudes sur la morve expérimentale du cobaye. Ibid., **1906**.
322. — Ibid., **1907**.
323. Nicolle, M., & Adil-Bey, Action de la bile sur le Pneumocoque. Ibid., **1907**.
324. Nicolle, Ch., & Dubos, Un cas de morve humaine terminé par la guérison. Presse méd., **1902**.
325. Nicolle, M., & Frouin, A., Action de la pipéridine et de quelques autres amines sur les bactéries. Ann. Pasteur, **1907**.
326. Nikolsky, W., Zur Bedeutung der Serodiagnostik beim Rotz. Arch. für Veter.-Wissensch. (russisch), **1900**.
327. Nocard, E., La morve peut-elle s'inoculer par la peau intacte? Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., **1890**.
328. — Deux moyens de diagnostic rapide etc. Recueil de méd. vétér., **1889**.
329. — Application de la malléine etc. Bull. de la soc. centr. vétér., **1892**.
330. — Sur la malléine. Ibid., **1894**, p. 79.
331. — Ibid., **1894**, p. 180.
332. — Sur la pathogénie de la morve. Ibid., **1894**.
333. — Transmission de la morve par les voies digestives. Ibid., **1894**.
334. — Sur une lymphangite ulcéreuse etc. Ann. Pasteur, T. 10, **1896**.
335. — Sur les tubercules translucides etc. Bull. de la soc. centr. vétér., **1896**.
336. — Autopsie de chevaux morveux guéris. Rec. de méd. vétér., **1897**.
337. — La prophylaxie de la morve du cheval. Ibid., **1897**.
338. — Farcin de la trachée. Bull. de la soc. centr. vétér., **1897**.
339. — Morve aigue avec lésion du rein et sans lésions pulmonaires. Ibid., **1897**.
340. — La morve peut récidiver etc. Ibid., **1899**.
341. Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. 2e édit., Paris **1898**.
342. — — Les maladies microbiennes des animaux, 3. édit., Paris **1903**.
343. Noniewicz, Elias, Ueber die innere Konstruktion des B. diphth. und des B. mall. etc. Zeitschr. f. Tiermed., **1890**.
344. — Zur Spontanheilung usw. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), **1890**.
345. — Bakteriol. Blutuntersuchungen bei Rotz. Ebenda, **1891**.
346. — Noch ein Hilfsverfahren zur Rotzdiagnose. Ebenda, **1897**.
347. Nordström, Tidskrift for Veterinairer, Stockholm **1862** [442].
348. Nowikoff, A., Verhalten des Rotzkontagiums gegen einige Desinfizientien. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), **1895**.
349. Olt, Die kalkig-fibrösen Knötchen usw. Arch. f. Tierheilk., Bd. 22, **1895**.
350. Oskolkoff, J., Zur Wirkung des Malleins auf . . . die Rotzbacillen (russ.) Dissert. Jurjeff **1899**.
351. Ossiptschuk, P. D., Magister Potapenko etc. Veter.-Rundschau (russ.), **1900**.
352. Ottolenghi, Donato, I batterî patogeni in rapporto ai disinfettanti. Torino **1899**.
353. Panisset, L., Action précipitante du sérum des animaux morveux sur la malléine. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1910**, janv.
354. Panizza, Ophthalmoreaktion bei Rotz der Pferde (italienisch) [451].
355. Pawlowitsch, J. K., Zur Agglutination beim Rotze der Pferde. Dissert. (russ.), Kharkoff **1912**.

356. Pearson, Leonard, Recent experiments with mallein etc. Journ. of compar. med. and veter. arch., Vol. 12, 1891.
357. Penberthy, J., Malleïn as an aid etc. und Further observations regard malleïn. Journ. compar. path. and therapeut., Vol. 6, 1893.
358. Peters, Das Rotztilgungsverfahren usw. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1894.
359. Peters & Fehlisch, Beitr. zu den Impfversuchen mit Preussescher Rotzlymphe usw. Ebenda, 1891.
360. Petrowsky, A., Natürl. Rotzinfektion bei Kamelen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900.
361. — Malleus Cameli etc. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903.
362. Petruschky, J., Bacterio-chem. Untersuchungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6 und 7, 1889—90.
363. Peuch, Sur l'action désinfect. du chlore. Rev. vétér., 1879 [73].
364. — Lyon médical, 1879 [271].
365. — Sur l'action désinfect. de l'acide sulfureux. Rev. vétér., 1882 [73].
366. — zit. nach Löffler.
367. Peuchu, M. F., Sur la morve de mouton. Compt. rend. la soc. de Biol., 1889.
368. Pfeiler, W., Ueber die Serodiagnose der Rotzkrankheit und die Beschleunigung der Agglutination der Rotzbacillen durch Zentrifugieren. Arch. f. wissensch. und prakt. Tierheilk., Bd. 34, 1908.
369. — Die Ermittelung der Rotzkrankheit durch die Präzipitationsmethode. Ebd., Bd. 35, 1908.
370. Pflug, J. G., Zur pathol. Zootomie des Lungenrotzes der Pferde. Leipzig 1877.
371. Philipowicz, Ueber das Auftreten path. Mikroorg. im Harne. Wien. med. Blätter, 1885 [31].
372. Pilavios, Das Malleïn als Heilmittel usw. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1893.
373. Plemper van Balen R. A., Veeartsenijkundige Bladen voor Nederlandsch-Indië, Bd. 10, 1897 [Bg.].
374. — Argentum colloidale. Holländ. Zeitschr., 1901 [E. & S.].
375. Poetschke, Rotz. Zeitschr. f. Veterinärk., 1900.
376. Pokschischewsky, N. A., Agglutination als diagn. Methode für Rotz. Arch. russes de pathol. etc., T. 12 (russ.), 1901.
377. Potapenko, J., Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892.
378. — Zur diagn. Bedeutung des Malleins usw. Ebenda (russ.), 1898.
379. Praktische Erprobung des Malleins in Budapest. Berl. tierärztl. Wochenschrift, 1895.
380. Prettner, M., Die Zuverlässigkeit der Strausschen Methode. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 1899.
381. — Exper. . . . Immunität des Rindes gegen Rotz. Ebenda, Bd. 30, 1901.
382. Preusse, M., Beitr. zur Aetiologie der Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschrift, 1889.
383. — Versuche mit Rotzlymphe. Ebenda, 1891.
384. — Die Beurteilung der Malleïnreaktion. Ebenda, 1894.
385. Prinz (Dresden), Brief an Rayer, zit. in Breschet et Rayer.
386. Prus, Ueber die Wirkung des Malleïns usw. Oesterr. Zeitschr. f. wiss. Veterinärk., Bd. 14, 1894 [Bg.].
387. Pruschkowsky, Malleïn- und Tuberkulininjektionen usw. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1896.
388. Pütz, Zeitschr. f. Veter.-Wiss., Bern 1876 [271].
389. Puschkarew, W., & Uskow, N., Zur path. Anat. des Rotzes. Centralbl. f. med. Wiss., 1888.
390. Putzey, A., & Stiennon, T., La cuti-réaction et l'ophthalmo-réaction à la malléine. Ann. de méd. vét., 1907, und Compt. rend. de la soc. de Biol., 1907.
391. Rabe, C., Zur path. Anat. u. Histol. der Rotzkrankheit. Berlin, Verl. v. Enslein, 1881 (?) (ohne Jahresangabe).
392. Rabieaux, A., Contrib. au sérodiagnostic de la morve. Recueil de méd. vétér., 1902.
393. Radin, J., Versuch mit Malleïn usw. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893.
394. Rajewsky, Handbuch der Infektionskrankheiten der Haustiere (russ.). St. Petersburg 1880.
395. Rapport sur les expériences faites à Montoire etc. Rev. vétér., 1893.

396. Raskina, M. A., Bereitung aus Milch durchsichtiger, fester Nährböden usw. Wratsch (russ.), 1887; (dasselbe kürzer in St. Petersb. med. Wochenschr., 1887).
397. Rassau, Beobachtungen über Rotz und . . . Arg. colloid. Berl. tierärztl. Wochenschrift, **1900**.
398. v. Rátz, St., Ueber d. Malleïn (Mitt. aus d. 8. intern. Kongr. f. Hygiene in Budapest). Ebenda, **1894**.
399. Ravitsch, J., Einige Worte über die Pathogenese der Rotz- und Wurmkrankheit der Pferde. Virchows Arch., Bd. 23, **1862**.
400. de Rechter, G., Du pouvoir pénétrant de l'aldéhyde formique. Ann. Pasteur, T. 12, 1898.
401. Redard, P., De la désinfection des waggons ayant servi au transport des animaux etc. Paris, chez Octave Doin, **1885** [73].
402. — Recueil de méd. vétér., **1886** [6].
403. Renault, Bull. de l'acad. royale de méd., T. 4 [61].
404. — Recueil de méd. vétér., **1842** [73].
405. — Gaz. médical de Paris, **1843** [442].
406. — Etudes expérim. . . . . de l'ingestion . . . . dans les voies digestives etc. Recueil de méd. vétér., **1851**.
407. — Ibid., **1852**.
408. — in Reynal, Nouveau dictionnaire pract. de médecine . . . . vétérinaires, Paris 1858 [453].
409. Renault & Bouley, Extrait du compte-rendu des travaux de l'Ecole . . . d'Alfort . . . 1839—**40**. Rec. de méd. vétér., **1840**.
410. — — Ibid., **1842** [442].
410a. — — Zit. nach Löffler.
411. Renaut, Art. „Morve". Dict. des sciences méd., T. 10, **1876** [341].
412. Reul, L'inoculation de la morve du cheval au chien etc. Ann. de méd. vétér., **1882** [328] und Bull. d. l'acad. royale de méd. de Belgique, 1882 [271].
413. Rieck, Zur Diagnose der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Tiermed., **1888**.
414. Riemer, Ein Beitrag zur Beurteilung des Wertes der Agglutination für die Diagnose der Rotzkrankheit des Pferdes. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1905**.
415. Ringheim, Tidskrift for Veterinairer u. Repertor. d. Tierheilk., **1874** [43].
416. Richter, Ein Fall von Augenrotz beim Pferde. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. 8, **1896**.
417. Rivolta, Giornale di med. vet., **1868—69** [271].
418. Röder, Beitr. z. Kenntnis . . . d. Arg. colloid. etc. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1899**.
419. Röll, Lehrb. d. Path. u. Therap. d. Haustiere, **1860**.
420. v. Roszahegyi, Ref. in Pester med.-chir. Presse, **1882** [271].
421. Rothert, K. A., Degeneration und Regeneration der Bakterien (russ.). Dissert. St. Petersburg, **1902**.
422. Rudenko, A., Bakteriol. Untersuchungen der Lymphdrüsen usw. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), T. 2, **1888**.
423. — Dasselbe kürzer deutsch in Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
424. Sacharoff, P. A., Künstl. Immunisierung von Pferden usw. Ebenda (russ.), T. 2, 1888.
425. — Zur Biologie des Rotzkontagiums usw. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), **1893**.
426. — Malleïn und seine Anwendung usw. Ebenda, **1893**.
427. — Wirkung der Stoffwechselprodukte der Rotzbakterien usw. Ebenda, **1893**.
428. — Wirkung des Brown-Séquardschen Auszuges usw. Wratsch (russ.), **1893**.
429. Sadowsky, Russkaia Medicina, **1891**.
430. Saint, Gyr, Nouvelles études sur la contagion d. l. more. Paris **1864** [344].
431. Saint Cyr & Delarbeyrette, Recherches expérim. sur la transmission de la morve etc. Journ. de méd. vétér., **1866** [43].
432. Salmon, Glanders. Fourth and fifth animal reports of the bureau of animal industry for the years **1887** and **1888**, Washington 1889 [Bg.].
433. Sanarelli, Sui fattori dell' immunità fisiologica nell' infezione morvosa. Riform. med., **1889**.
434. Saunier, Gaspard de, La parfaite connaissance des chevaux, **1734** [28, 271].
435. Schadrin, N. A., Zur Frage von den diagn. Injektionen des Malleïns. Broschüre (russ.), Moskau **1898**.
436. Schäfer, Versuche über die Uebertragbarkeit des Rotzes usw. Zeitschr. f. Tiermed., **1882** [311].

437. Schantyr, J., Rotzimpfungen an Fröschen. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), **1902**.
438. — Lebensdauer der Rotzbacillen usw. Ebenda, **1902**.
439. Schattenfroh, Arthur, Ueber die Wirkung von Bakterienproteïnen. Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, **1894**.
440. Schern, Experimentelle Beiträge zur praktischen Verwertbarkeit der Anaphylaxie. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 36, **1910**.
441. Schilling, Rusts Magazin für die gesamte Heilkunde, Bd. 11, **1821** [271].
442. Schimming, Gotthard, Zur Frage über die Ansteckungsfähigkeit des Rotzblutes. Dissert. Dorpat **1875**.
443. Schindelka, Einige Erfahrungen . . . des Malleïns als diagn. Mittel. Oest. Zeitschr. f. w. Veterinärk., Bd. 5, **1894** [E. & S.].
444. — Einige Versuche . . . d. Malleïn anderen Bakterienproteïnen gegenüber. Ebenda, Bd. 6, **1895** [E. & S.].
445. Schlegel, M., Die Rotzbekämpfung nach der Malleïnprobe beim Pferde. Stuttgart **1905**.
446. Schnürer, J., Zur diagnostischen Verwertung der Rotzagglutination. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, **1905**.
447. — Die Verwertung der biologischen Reaktionen (Agglutination und Präzipitation) bei der Diagnose des okkult. Rotzes. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 1, **1905**.
448. — Allergie bei Rotz. Ebenda, Bd. 4, **1909**.
449. — Die Diagnose der ansteckenden Tierkrankheiten mittels der neueren Immunitätsreaktionen. IX. Intern. tierärztl. Kongreß im Haag **1909**.
450. — Zur Herstellung und Auswertung des Malleïns. Berl. tierärztl. Wochenschrift, **1910**.
451. — Die Augenprobe bei Rotz. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1910**.
452. — Das diagnostische Verfahren bei Rotz nach § 34 des neuen Tierseuchengesetzes. Tierärztl. Centralbl., **1910**.
453. Schroeder, Wirkung einiger Desinfizientien auf Reinkulturen von Rotzbacillen. Dissert. (russ.), Jurjeff **1895**.
454. Schubert, Ueber die Bedingungen zur exakten Anwendung der Komplementablenkungsmethode. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 35, **1909**.
455. — Die Tilgung der Rotzkrankheit mit Hilfe der diagn. Blutuntersuchung. Ebenda, Bd. 36, **1910**.
456. Schütz, W., Zur path. Anatomie des Rotzes. Arch. f. Tierheilk., Bd. 20, 1889.
457. — Malleïnversuche. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 20, 1894.
458. — Zur Lehre vom Rotz. — Malleïnversuche. Ebenda, Bd. 24, 1898.
459. — Die Diagnose der ansteckenden Tierkrankheiten mittels der neueren Immunitätsreaktionen. IX. Intern. tierärztl. Kongreß im Haag, **1909**.
460. Schütz & Miessner, Zur Serodiagnose der Rotzkrankheit. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 31, **1905**.
461. Schütz & Schubert, Die Ermittelung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Ebenda, Bd. 35, **1909**.
462. Schultz, N. K., De la vitalité du microbe de la peste etc. Arch. des sciences biol., T. 8, **1901** (dasselbe kürzer im Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29, **1901**).
463. Schulz, Karl, Zur Agglutination der Rotzbacillen. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 35, **1909**.
464. Schweinitz & Kilborn, The use of Mallein etc. Journ. of comparat. Med. etc., **1892**.
465. Semmer, E., Die Kontagien. Oest. Vierteljahrsschr. f. wiss. Veterinärk., Bd. 31, **1869**.
466. — Zeitschr. f. Tiermed., **1876** [271].
467. — Sur la valeur diagnostique etc. Arch. des sciences biol., T. 1, **1892**.
468. — Ueber die gutartige heilbare Form des Rotzes. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 20, **1894**.
469. — Ueber die diagnostische Bedeutung des Malleïns usw. Oest. Monatsschr. f. Tierheilk., **1895**.
470. — Malleïn und Tuberkulin. Ebenda, **1898**.
471. — Ueber die Morphologie usw. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 21, **1895**.
472. Semmer, E., & Wladimiroff, A., Sur la valeur diagnost. des injections de malléine. Arch. d. sciences biol., T. 1, **1892**.
473. Serzaloff, Ueber die Empfänglichkeit der Hunde für Rotz usw. Veterinär-Werk (russ.), **1886** [197].

474. Shattok, G. S., Presence of fat in the glanders bacillus. Lancet, **1898**.
475. Shirnoff, A. S., Komplementbindung bei Rotz. Arch. für Veter.-Wissensch. (russ.), **1886**.
476. — Bedeutung der Komplementbindungsreaktion für die Rotzdiagnose. Russky Wratsch (russ.), **1909**.
477. — Wirkung spezifischer und normaler Sera auf die Rotztoxine. Arch. f. Vet.-Wissensch. (russ.), **1906**.
478. Siedamgrotzky, Bericht über das Veter.-Wesen im Königr. Sachsen für das Jahr **1876** [271].
479. Siegmund, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1873** [271].
480. de Silvestry, Il medico veter., **1873** [271].
481. Sirena & Alessi, Influenza del disseccamento etc. Riforma med., I, **1892**.
482. Sirensky, N. N., Zur Frage von der diagnostischen Bedeutung der sero-anaphylaktischen Probe beim Rotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), **1912**.
483. Sittmann, G., Annalen der städtischen allgem. Krankenhäuser in München, **1890—92**. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.)
484. Smith, On the influence of slight modifications of culture media etc. Journ. of comparat. med. etc., **1890**.
485. Sommerbrodt, J., Ein Fall von Rotzkrankheit beim Menschen. Virchows Arch., Bd. 31, **1864**.
486. Spinola, zit. nach Löffler.
487. Ssytscheff, N., Material zur diagnostischen Bedeutung der gemischten Malleïnisation. „Vet.-Arzt" (russ.), **1908**.
488. Stanciu, Beiträge zur Serodiagnostik des Rotzes. Diss., Bukarest **1906** [463, 498].
489. Staub, Mitteil. aus dem Jahresbericht der Oberamtstierärzte in Württemberg. Repertor. d. Tierheilk., **1872** [43].
490. Stepanoff, N. D., Malleïn als Diagnostikum bei Rotz. Gelehrte Notizen d. Kasanschen Veter.-Inst. (russ.), **1893**.
491. Stolypin, F., Die Präzipitation beim Rotz und ihre praktische Bedeutung für die Rotzdiagnostik. Diss., Jurjeff **1910** (russ.).
492. Straus, J., Sur un moyen de diagn. rapide de la morve. Arch. de méd. expér. etc., T. 1, **1889**.
493. — Essais de vaccination contre la morve. Ibid., **1889**.
494. Straus, J., & Dubarry, A. Recherches sur la durée de la vie des microbes etc. Ibid., **1889**.
495. Strube, G., Klinisches und Anatomisches über einen Fall von akutem Rotz beim Menschen. Charité-Annalen, Bd. 22, **1897**.
496. — Ueber die Rotzkrankheit des Menschen. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 61, **1900**.
497. Stubbe, VIII. Intern. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 3, **1905**.
498. Sustmann, H. G., Untersuchung über die Agglutination des Rotzbacillus. Diss. Zürich, **1908**.
499. Tartakowsky, M., Rotz bei Hamstern. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), **1901**.
500. Tátray, Feststellung einheitlicher Grundsätze für die Beurteilung der Malleïnreaktion. VIII. Intern. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 1, **1905**.
501. Tedeschi, A., Beitrag zum Studium der Rotz-Meningitis. Virch. Arch., Bd. 130, **1892**.
502. — Ueber die Wirkungen der Inokulation des Rotzes in die Nervencentra. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, **1892**.
503. — Le lesioni oculari nell' infezione morvosa. Ann. di oftalmologia, **1892**.
504. Thoinot, Etude sur la valeur désinfect. etc. Ann. Pasteur, T. 8, **1890**.
505. Thomassen, J. P., De malleine als Diagnosticum. Tijdschrift voor Veeartsenijkunde etc., **1894** [E. & S.].
506. Timtschenko, A. S., zit. nach Dediulin [110].
507. Tomilin, J., Malleïninjektionsversuche etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), **1894**.
508. Trasbot, Arch. vétér. publ. à l'Ecole d'Alfort, **1876** [271].
509. — Rapport . . . morve aigue chez le chien. Bull. de la soc. centr. vétér., **1883**.
510. — Inocul. de la morve à des cobayes etc. Ibid., **1884**.

511. Tröster, O. R., Zeitschr. f. Vet.-Kunde, Bd. 4, 1892.
512. — Ueber Malleïnimpfungen bei Truppenpferden. Milit. Veter.-Zeitschr., Bd. 7, 1895 [E. & S.].
513. — Bericht über d. m. Malleïnimpfungen usw. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. 8, 1896.
514. — Einige Bemerkungen über die Form des Rotzbacillus usw. Ebenda, Bd. 12, 1900.
515. Trombitás, J., Veterinarius (ungar.), 1893 [E. & S.].
516. Tromschtschinsky, E., Untersuchung über die Infektiosität des Schweißes usw. (russ.). Dissert. Jurjeff, 1891.
517. Trofimoff, W. S., Zur Diagnose des Rotzes. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1902.
518. Tscherning-Bagge, Canstatt. Jahresber., 1858 [344].
519. Turro, Toxine du bacille de la morve. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, 1908.
520. Ullrich, zit. nach Löffler.
521. Unna, P. G., Zur Färbung der Rotzbacillen usw. Monatsschr. f. prakt. Dermat., Bd. 16, 1893.
522. Unterberger, Zeitschr. f. Tiermed., 1876 [271].
523. Uspensky, D. M., Die heilenden Eigenschaften d. Tierorgane (russ.). St. Petersburg 1894.
524. Valagussa, Ann. Igiene sperim., 1897 [352].
525. Valentini, Transmissione dell'infecione morvosa dalla madre al feto. Il nuovo Ercolani, 1896 [341].
526. Valentini, Egidio, Beitrag zur Diagnose des Rotzes durch die Komplementablenkung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 2, 1909.
527. Vallée, Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose et de la morve. Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1907.
528. Vallin, E., Traité des désinfectants et de la désinfection, Paris 1882 [73].
529. Vatel, Sur l'utilité des mesures etc. Recueil de méd. vétér., 1829.
530. Vecchia, Sulla morva della punta del ceco. Giorn. della R. Soc. ed Accad. veter. ital., 1896 [341].
531. Publii Vegitii Renati artis veterinariae sive mutomedicinae libri quatuor, ed. J. M. Gesner. Mannheim 1781 [28].
532. Viborg, Erich, Versuche und Erfahrungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf Tiere, Kopenhagen 1795 [271].
533. — Kurze Nachrichten über Rotz, Wurm und Kropf der Pferde, durch neuere angestellte Versuche mit dem Ansteckungszunder dieser Krankheiten erläutert. Sammlung von Abhandlungen für Thierärzte und Oekonomen. Copenhagen, Bd. 2, 1797 und Bd. 3, 1802.
534. — Versuche, welche die Identität der Mauke und der ächten Kuhpocken, so wie die Unwirksamkeit letzterer als Präservativmittels gegen die Druse, bey Krätze und den Rotz beweisen. Ebenda, Bd. 5, 1807.
535. Violet, Journ. de méd. vétér., 1883 [E. & S.].
536. Virchow, Handbuch d. Pathologie und Therapie, Bd. 2, 1855.
537. — Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2, 1. Hälfte, 1863.
538. Viseur, Recueil de méd. vétér., 1876 [271].
539. Waganoff, S. W., Ueber das Blut rotziger Tiere (russ.). Dissert. Dorpat, 1891.
540. — Rotz bei Löwen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894.
541. Wassermann, Ueber die prakt. Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankh., 1906.
542. Wassilieff, N. P., Wöchentl. klin. Zeitung (russ.), 1883 [292]; cf. Deutsche med. Wochenschr., 1883.
543. Way Cassius, The practical application of the agglutination method for the diagnosis of glanders. Amer. Vet. Review, Vol. 31, 1907.
544. Weichselbaum, A., Zur Aetiologie der Rotzkrankheit des Menschen. Wien. med. Wochenschr., 1885.
545. — Kasuistische Beiträge usw. Internat. klin. Rundschau, 1888 [Gedoelst.].
546. — Parasitologie, Jena 1898.
547. Werner, zit. nach Dieckerhoff [115] und Nocard & Leclainche [341].
548. Werner, C., Der Lungenrotz der Pferde. Arch. f. Tierheilk., 1876 [496].
549. Wilenz, G. G., Malleïnisation usw. Veter.-Rundschau (russ.), 1901 u. 1902.
550. — Wiederholte Malleïnimpfungen usw. (russ.). Veterinarnaja Shisn, 1908.
551. Winogradoff, Material zur pathol. Anatomie des Rotzes usw. (russ.). Dissert. 1873 [36].

552. Wirth, Arch. f. Tierheilk. v. einer Gesellschaft Schweizer Tierärzte, Bd. 6, Zürich 1844 [271].
553. Wirtz, A. W. H., Allg. Bericht über Versuche mit Malleïn, ausgeführt 1896 auf Befehl der Regierung. Holländ. Zeitschr., 1898 [E. & S.].
554. Wladimiroff, A., Sur la sensibilité des animaux à la toxine de la morve. Arch. des sciences biol., T. 4, 1896.
555. — Sur le phénomène d'agglutination dans la morve. Recueil de méd. vétér., 1897.
556. — St. Petersb. med. Wochenschr., 1898, Nr. 51.
557. — Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate von Rotzkulturen. Ebenda, 1900.
558. — Ebenda, 1903, Nr. 23.
559. — Ueber die Ophthalmoreaktion bei Rotz. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908.
560. — Zur Frage der Rotzdiagnose mit Hilfe der passiven Anaphylaxie. St. Petersb. med. Wochenschr., 1910.
561. Wladimiroff & Shirnoff, Beitr. zur Lehre von der lokalen Malleïnreaktion. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1907.
562. Wollstein, S., Das Buch von innerlichen Krankheiten der Füllen, der Kriegs- und Bürgerpferde. Wien 1787 [533].
563. Woronzoff, W., Eckert, N., Rudenko, A., & Arefin, K., Versuche mit der Anwendung des Malleïns in der russischen Armee. (Deutsche Ausgabe), St. Petersburg 1904.
564. Wyrshikowsky, Einige Versuche mit Helmanns Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893.
565. Wyss, O., Mündliche Mitteilung an Bollinger [43].
566. Zürn, Zoopathologische u. zoophytologische Untersuchungen. Stuttgart 1872 [271].
567. Zurkan, J. I., Zur Frage von der Bildung spezifischer Antikörper im Pferdeblut unter dem Einfluß von Rotzantigenen. Diss. (russ.) Kharkoff, 1911.

XVIII.

Bacillus pyocyaneus*).

Von

Privatdoz. Dr. med. **O. Heller,** und Dr. phil. **E. Lepère,**
Dresden-Bern Dresden.

Geschichtliches.

Der heute als Bacillus pyocyaneus bezeichnete Mikroorganismus hat schon in der vorbakteriologischen Zeit, lange vor seiner Entdeckung und Reinzüchtung, durch die von ihm hervorgerufene Grün- oder Blaufärbung des Wundeiters die Aufmerksamkeit der Chirurgen erregt. Als Ursache dieser auffallenden Verfärbung sah schon CADET DE GASSICOURT zu Anfang des 19. Jahrhunderts (1813) einen chromogenen Pilz an, ähnliche Ansichten wurden in der Folge geäußert von MERY und von KREMBS. 1860 gelang es FORDOS, aus dem blauen Eiter einen kristallisierbaren Farbstoff zu isolieren, das Pyocyanin, dessen chemische Zusammensetzung später LEDDERHOSE ermittelte. Durch die Beobachtung von FORDOS fanden die früher mehrfach ausgesprochenen Vermutungen über einen rein chemischen Farbstoff (Indigo, Vivianit u. dgl.) als Ursache der Blaufärbung eine Bestätigung; eine Beziehung dieses Farbstoffes zu einem spezifischen Erreger parasitärer Natur war damit allerdings noch nicht erwiesen. Als Entdecker des Pyocyaneus, wenigstens auf mikroskopischem Wege, ist LÜCKE (1862) anzusehen. Er bezeichnet zwar den von ihm beobachteten Spaltpilz als „Vibrio“, doch kann es nach seiner Beschreibung als zweifellos gelten, daß er die von ihm als stäbchen- und kugelförmig geschilderten Mikroorganismen wirklich gesehen hat. LÜCKE war auch der erste, der die Uebertragbarkeit des blauen Eiters von einem Verband auf den anderen feststellte. Die Züchtung des Pyocyaneus in Reinkultur, sowie der Nachweis der charakteristischen Farbstoffproduktion in den Kulturen gelang zuerst GESSARD[1] (1882).

Eine besondere pathologische Bedeutung wurde trotz seines häufigen Vorkommens in Wundsekreten lange Zeit hindurch dem Erreger des blauen Eiters nicht zugeschrieben. Man sah den „blauen“ oder „grünen Eiter“ meist als eine harmlose Wundkomplikation an, teilweise schrieb man ihm sogar einen prognostisch günstigen Einfluß auf den Wundverlauf zu (LONGUET). Noch im Jahre 1886 faßte v. BIRCH-HIRSCHFELD seine Ansicht dahin zusammen: „es kommen ihm (dem Bac. pyocyaneus) keine toxischen oder für den Organismus infektiösen Eigenschaften zu“. Erst auf Grund eingehender Tierexperimente, wie sie vor allem in der großen Studie von CHARRIN[1] „La maladie pyocyanique“ niedergelegt sind, und auf Grund der Erfahrungen der aseptischen Aera, die in der Anwesenheit des Pyocyaneus doch mindestens eine den natürlichen Wundverlauf störende Komplikation sehen mußte, machte sich ein allmählicher Wechsel der bisherigen Anschauungen geltend. Mit der Zeit wurden mehrere Fälle von Allgemeininfektion bekannt, bei denen die pathogene Beteiligung des Bac. pyocyaneus nicht ohne weiteres auszuschließen war. In umfassender Weise wurde die Frage der Pathogenität des Bac. pyocyaneus für den Menschen zuerst von SCHIMMELBUSCH (1893) erörtert.

*) Unter Benutzung von A. WASSERMANN, Bacillus pyocyaneus, dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 3, 1903.

Das Studium der Immunität gegenüber dem Bac. pyocyaneus verdanken wir Charrin und vor allem A. v. Wassermann. Für die Immunitätslehre sind die Untersuchungen v. Wassermanns deshalb von besonderem Interesse, weil er mit seinem Pyocyaneus-Immunserum zum ersten Mal ein gleichzeitig antitoxisch und bakterizid wirkendes Serum herstellte.

Praktische Bedeutung haben die Beobachtungen über das antagonistische Verhalten des Bac. pyocyaneus bei Mischinfektionen und in Mischkulturen gewonnen, die vor allem auf Bouchard und seine Schüler zurückgehen. Der Antagonismus des Pyocyaneus gegenüber einer Reihe von Bakterien ist der Ausgangspunkt gewesen für mehrfache Versuche, die Stoffwechselprodukte dieses Bacillus (Pyocyaneusprotein — Honl, Pyocyanase nach Emmerich & Löw) therapeutisch auszunutzen.

Vorkommen.

Der Bacillus pyocyaneus ist in der Natur ungemein verbreitet. Wir finden ihn in Jauche, im Dünger, auch im Wasser. Er kommt in diese Medien durch Dejektionen von Tier und Mensch, und besonders im Darminhalt von Schweinen ist er sehr häufig anzutreffen. In der Luft, besonders in der der Kranken- und Operationssäle, ist er nach Symmes entschieden selten anzutreffen. Diese Tatsache, die mit der Häufigkeit der grünen Eiterung in Widerspruch steht, macht eine Uebertragung des Pyocyaneus durch Vermittlung der Luft höchst unwahrscheinlich. Dagegen ist er ein sehr regelmäßiger Bewohner der äußeren Haut und als solcher von Mühsam namentlich an gewissen Prädilektionsstellen, wie Achselhöhle, Crena ani und Inguinalfalte, nachgewiesen worden. Auch im äußern Gehörgang kommt der Bacillus normalerweise häufig als Saprophyt vor.

Wird der Bac. pyocyaneus in Krankensäle, auf chirurgische Stationen oder auf Kinderstationen eingeschleppt, so hält er sich dort sehr lange und gibt leicht Veranlassung zu förmlichen Epidemien, vornehmlich als saprophytischer Bewohner von Wunden, aber bisweilen auch als Erreger schwerer Infektionen.

In solchen Fällen ist es das beste, den betreffenden Saal zu evakuieren und energisch zu desinfizieren. Für die leichte Verschleppbarkeit des Bacillus kommen vielleicht Fliegen, wie Manning experimentell nachgewiesen hat, in Betracht. Die Ansicht von Manning wird durch Versuche von Bacot bestätigt, der Larven von Musca domestica mit dem Bac. pyocyaneus infizierte und die Bacillen sowohl in den Puppen wie in den fertigen Insekten nachweisen konnte.

Der Bacillus pyocyaneus ist Desinfektionsmitteln gegenüber ziemlich widerstandsfähig. Er hält die Austrocknung längere Zeit aus. Er besitzt eine Widerstandsfähigkeit ungefähr entsprechend dem Staphylococcus aureus, so daß also auch im Hinblick auf seine saprophytische Lebensart und seine geringen Ansprüche an Nahrungsmaterial energische Desinfektionsmaßregeln nötig sind, um ihn endgültig aus einem Raum zu entfernen.

Morphologie und Färbbarkeit.

Der Bacillus pyocyaneus ist zumeist ein kleines, schlankes, sehr bewegliches, einen spezifischen Farbstoff produzierendes Stäbchen, dessen Größe nach Ernst 0,6:2—6 μ, nach Charrin 0,6:1 μ beträgt. Schon aus diesen abweichenden Angaben der Autoren über die Größenverhältnisse geht hervor, daß der Bacillus pyocyaneus zu den sogenannten pleomorphen Spaltpilzen gehört, d. h. in seiner Gestalt recht schwankend ist. In der Tat gibt es echte Stämme von Pyocyaneus, die in Form sehr kleiner, schlanker Stäbchen wachsen, während andere kurze plumpe Formen aufweisen, ja selbst ein und derselbe Stamm kann im Laufe langer Züchtungen derartige Aenderungen

seiner Gestalt eingehen. Der Bacillus pyocyaneus zeigt abgerundete Enden, liegt häufig zu zweien, in flüssigen Kulturen bildet er öfters kleinere Verbände von mehreren Gliedern. Zu längeren Fadenbildungen kommt es indessen nur ausnahmsweise in Nährböden, in denen eine Schädigung auf ihn einwirkt. Oefters zeigt der Pyocyaneus unter diesen Umständen spirillenartig gewundene Fäden als Degenerationserscheinung. Seine außerordentliche Beweglichkeit verdankt der Bacillus pyocyaneus einer einzigen, am hinteren Pole befindlichen Geißel. Nach längerem, monatelangem Fortzüchten auf künstlichen Nährböden kann der Bacillus seine Beweglichkeit einbüßen, gewinnt sie aber nach Passagen durch den Tierkörper wieder zurück. Sporen bildet derselbe nicht. Er ist gut färbbar mit den gebräuchlichen Farbstoffen, nach Gram entfärbt er sich.

Wachstum auf Nährböden.

Der Bacillus pyocyaneus ist fakultativ anaërob, entwickelt sich indessen bei Luftzufuhr entschieden besser, unter welchen Umständen er auch nur seine Farbstoffe bildet. In einer Wasserstoffatmosphäre gedeiht er zwar üppig, aber ohne Farbstoffe zu erzeugen. Bei Züchtung in Kohlensäureatmosphäre wächst der Pyocyaneus überhaupt nicht, er wird unter diesen Bedingungen sogar innerhalb 24 Stunden abgetötet (Krause). Er zeigt sowohl bei gewöhnlicher wie bei Bruttemperatur üppiges Wachstum.

Auf der Gelatineplatte bildet der Pyocyaneus in der Tiefe zuerst rundliche, kleine, weißgelbe Kolonien. Die Kolonien wachsen sehr rasch nach der Oberfläche zu und bilden hier flache, mit einem dunkleren gelben Zentrum versehene Auflagerungen, deren Peripherie oft radiäre Streifung zeigt. Der Nährboden nimmt in weitem Umfange um die Kolonie eine typische, grün fluoreszierende Farbe an. Hand in Hand damit geht eine anfangs langsamere, späterhin aber sehr intensive Verflüssigung der Gelatine. Die Kulturmasse sinkt in die Gelatine ein und bildet nach einigen Tagen auf dem Grunde des Verflüssigungshofes eine schleimige, öfters rotbraune Masse. Im Gelatinestich wächst der Pyocyaneus fast ausschließlich in dem oberen Bereich des Impfstichs, wo der Sauerstoff Zutritt hat, während im Impfstich selbst in den ersten Tagen nur ein schwaches Wachstum in Form eines graubraunen Fadens entsteht. Es bildet sich zuerst auf der Oberfläche der Gelatine eine muldenförmige Vertiefung, deren gesamte Umgebung grün fluoresziert. Die Verflüssigungszone breitet sich immer mehr aus, auch nach der Tiefe zu, und es sinken dementsprechend die älteren Bakterienmassen als schleimiges Gerinnsel immer tiefer. Der verflüssigte obere Teil der Gelatine grenzt sich scharf von dem unteren noch festen Teil ab. Nach einigen Tagen bildet sich auf der Oberfläche der verflüssigten Gelatine eine flockige, grüngelbe Kahmhaut.

Auf Agar-Agar ausgestrichen wächst der Pyocyaneus besonders bei Bruttemperatur sehr üppig in Form eines feuchten, ziemlich dicken, grauen Rasens, der durch Farbstoffproduktion den gesamten Agar grün färbt und aufhellt. Nach mehreren Tagen verschwindet gewöhnlich diese grüne Farbe und weicht einer rotbraunen. Die Farbennuance des gebildeten Pigmentes kann sehr schwanken, hellgrün bis blau oder grünlichbraun. Sie hängt zum Teil von dem betreffenden Stamme, zum Teil vom Nährboden ab. So sieht man öfters, daß ein und derselbe Stamm auf einem Agar grüne, auf einem frischen gleichartigen Agar dagegen blaue, auf einem dritten grünlichbraune Verfärbung erzeugt. Offenbar genügen sehr geringe Veränderungen des Nährbodens hierzu, und es ist nicht berechtigt, auf Grund solcher geringer Unterschiede in der Farbstoffproduktion verschiedene Rassen des Bac. pyocyaneus aufzustellen. In dem Maße, wie der Nährboden sich verfärbt und eintrocknet, kommt es an der Oberfläche und in den obersten Schichten des Agars zur Ausscheidung von nadelförmigen Kristallen (Dorset). Möglicherweise handelt es sich bei dieser Erscheinung, die in ihrer Häufigkeit für den Pyocyaneus fast typisch zu nennen ist, um die Bildung unlöslicher Phosphate infolge Veränderung der Alkaleszenz

des Nährbodens. Der Bac. pyocyaneus verträgt eine ziemlich hohe Alkalität des Nährsubstrates, infolgedessen gehört er zu den wenigen Mikroorganismen, die auf der Dieudonné-Platte noch gut gedeihen.

In Bouillon entwickelt sich der Bac. pyocyaneus ebenfalls sehr üppig. Es bildet sich zuerst in der Bouillon ein dem Glase anhaftender weißer Ring, dieser wächst allmählich zur Kahmhaut aus, die beim Schütteln in einzelnen Fetzen zu Boden fällt. Von der Kahmhaut aus erstreckt sich eine grüne Zone ca. 1 cm nach abwärts in die Bouillon. Flüssigkeitskulturen des Pyocyaneus entwickeln einen eigentümlichen, schwach aromatischen Geruch (angeblich nach Jasmin oder Lindenblüten). Im Gegensatz zu festen Kulturen, die schon nach kurzer Zeit unangenehm ammoniakalisch riechen, ist dieser aromatische Geruch in Bouillon wesentlich beständiger. Läßt man die Bouillon mehrere Wochen im Brutschrank stehen, so hört das Wachstum des Pyocyaneus allmählich auf, und die gesamte Kulturmasse fällt als zähe, schleimige Masse auf den Boden des Gefäßes. Beim Schütteln hebt diese sich, ohne zu zerreißen. Nach längerem, wochenlangem Verweilen bei Bruttemperatur klärt sich allmählich die vorher stark trübe Nährlösung, indem der größte Teil der Bakterien spontan durch Fermente, die der Pyocyaneus in die Flüssigkeit sezerniert, aufgelöst wird (Autolyse). Dieser Auflösungsprozeß wird gerade beim Pyocyaneus noch dadurch besonders erleichtert, daß die alten Kulturen desselben äußerst stark alkalisch reagieren. Indessen geht dieser spontane Auflösungsprozeß der Bakterien erst nach langer Zeit so weit, daß alle Keime in einer solchen Kultur hierdurch abgetötet werden, und es halten sich daher einzelne Individuen des Bac. pyocyaneus in alten Kulturen, die vor Austrocknung geschützt sind, äußerst lange lebend. v. Wassermann konnte aus viele Monate alten Kulturen den Pyocyaneus noch lebend gewinnen. Abweichend von dem eben geschilderten Auflösungsprozeß bei zunehmendem Alter, verläuft bei einzelnen Stämmen das Wachstum derart, daß sie von vornherein ausgesprochen zähschleimig wachsen und im Laufe der Züchtung sogar noch an Schleimigkeit zunehmen. Die Flüssigkeit gewinnt hierbei eine fast gallertartige Beschaffenheit, eine Lösung des Schleimes ist auch bei zunehmendem Alter der Kultur kaum zu beobachten. Erst nach Abtötung durch Chloroform oder Toluol setzt eine merkbare Autolyse ein.

Die Milch wird vom Pyocyaneus durch besondere Fermente nach mehreren Tagen zur Gerinnung gebracht, später wieder verflüssigt und peptonisiert. Auf der Oberfläche der Milch entsteht eine gelbgrüne Verfärbung. Milchagar wird infolge Fermentwirkung durch den Pyocyaneus intensiv aufgehellt. Lackmusmolke wird innerhalb 24 Stunden durch Alkalibildung stark gebläut.

Aus Traubenzucker bildet der Bac. pyocyaneus anfangs wenig Säure, kein Gas.

Der Bac. pyocyaneus gehört zu den denitrifizierenden Mikroorganismen. Er zersetzt Nitrate und Nitrite unter Stickstoffentbindung, Nitrate nach vorhergehender Reduktion zu Nitrit. Das entstehende Nitrit wird vermutlich sofort weiter reduziert zu Stickstoff; denn die in Pyocyaneuskulturen nachweisbaren Mengen Nitrit sind sehr gering (Franzen & Löhmann). Die Denitrifikationswirkung kommt wohl sämtlichen Pyocyaneusstämmen zu. Wir fanden unter 45 darauf geprüften Stämmen nur 3, bei denen das Resultat zweifelhaft war. Einzelne Stämme, die bei der ersten Prüfung anscheinend keine Spur Stickstoff gebildet hatten, entwickelten bei Wiederholung des Versuches immerhin geringe Mengen Gas. In allen Fällen wuchs der Pyocyaneus, auch wenn er anscheinend nicht denitrifizierend gewirkt hatte, bei Gegenwart von Salpeter in beiden Schenkeln des Gärkölbchens stark diffus, während er in salpeterfreien Nährlösungen, besonders deutlich in Zuckerbouillon, ähnlich wie der Alcaligenes ausgesprochen aërophil ausschließlich im offenen Schenkel wächst.

Farbstoffbildung.

Von jeher haben die Stoffwechselprodukte des Bacillus pyocyaneus die Aufmerksamkeit der Autoren in ganz besonderem Maße auf sich gezogen. Wie aus dem kurzen geschichtlichen Ueberblick hervorgeht, waren es die auffallenden Farbstoffprodukte dieses Keimes, die schon in den vorbakteriologischen und in den ersten bakteriologischen Zeiten die Autoren sich mit ihm beschäftigen ließen. In der Tat sind bis in die neueste Zeit über die Pigmente dieses Pilzes eine große Anzahl von Arbeiten erschienen, und eine Reihe von

Autoren hat geglaubt, auf Grund von Abweichungen der Farbstoffnuancen bei Stämmen von Pyocyaneus verschiedener Herkunft mehrere Rassen unterscheiden zu können. Wir werden indessen im weiteren Verlaufe sehen, daß hierfür kein Anlaß vorliegt. GESSARD und BABES waren der Ansicht, daß der Bacillus pyocyaneus drei Farbstoffe bilde, erstens das Pyocyanin, ein blaugrünes Pigment, das dadurch charakterisiert ist, daß es in Chloroform löslich ist, zweitens ein grünlich fluoreszierendes Pigment, in Chloroform und Alkohol unlöslich, dagegen in Wasser löslich, und drittens ein rotbraunes Pigment, das nicht näher charakterisiert wird.

Das Pyocyanin ist aus den Kulturen mittels Chloroform zu extrahieren und kristallisiert in langen blauen Nadeln. Durch Säurewirkung, besonders HCl, nimmt es eine rote Färbung an, reduzierende Substanzen geben ihm eine gelblichweiße Farbe, wandeln es also in seine Leukobase um, Alkalien bläuen es wieder. Das Pyocyanin ist eine Base. Schüttelt man das pyocyaninhaltige Chloroform mit einer kleinen Menge angesäuerten Wassers, so verschwindet die blaue Farbe des ersteren sofort, das Chloroform entfärbt sich, während die darüber liegende wäßrige Schicht schön rosenrot wird. Das Pyocyanin hat also mit der Säure ein in Chloroform unlösliches, in Wasser lösliches Salz gebildet. Durch einige Tropfen Ammoniak kehrt die blaue Farbe sofort zurück, und nun kann die in Freiheit gesetzte Pyocyaninbase vom Chloroform abermals aufgenommen werden. Bei längerem Stehen verfärbt sich das in Chloroform gelöste Pyocyanin zuerst zu hellgrün, dann zu gelb. Das Pyocyanin wird offenbar als Leukobase, als farblose Verbindung in den Kulturen erzeugt und erlangt erst durch Berührung mit dem Sauerstoff der Luft seine eigentliche Farbe. Daher kommt es, daß wir die typische Färbung einer Pyocyaneuskultur nur bei reichlichem Luftzutritt bekommen, und auch spontan bei dem Vorkommen des blauen Eiters auf Wunden tritt die charakteristische Färbung am deutlichsten stets an den Rändern des Verbandes, wo die Luft Zutritt hat, hervor. Das Pyocyanin wurde von LEDDERHOSE chemisch genau untersucht. Es ist eine aromatische, durch Alkaloidreagentien fällbare Verbindung, dem Anthrazen verwandt. Nach der Analyse des pikrinsauren Salzes gab ihm LEDDERHOSE die Formel $C_{14} H_{14} N_2O$. Derselbe Autor konnte nachweisen, daß das Pyocyanin für Tiere nicht giftig ist. Auch CHARRIN und LEGROS konnten das gleiche zeigen, indem Tauben, Meerschweinchen und Kaninchen bis zu 5 mg von reinem Pyocyanin ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen ertrugen. Es ist demnach das Pyocyanin keinesfalls der Träger der pathogenen Wirkung des Bac. pyocyaneus.

Neben dem Pyocyanin bildet der Bacillus pyocyaneus, wie schon erwähnt, stets noch einen zweiten Farbstoff, der grün fluoresziert und in Wasser löslich, in Alkohol und Chloroform unlöslich ist. Dieser Farbstoff ist nicht wie das durch Chloroform ausziehbare Pyocyanin charakteristisch für den Pyocyaneus, sondern diesen bilden auch andere fluoreszierende Bakterien, z. B. der Bacillus fluorescens liquefaciens.

ERNST glaubte, zwei Rassen vom Bac. pyocyaneus, Bac. pyocyaneus α und β, unterscheiden zu können, von denen die eine nur den fluoreszierenden Farbstoff, die andere daneben auch Pyocyanin bilden soll. Gewöhnlich sollen beide zusammen vorkommen. Auch CHRISTOMANOS ist derselben Ansicht. TRUMM will auf Grund seiner Untersuchungen gefunden haben, daß Bac. pyocyaneus überhaupt nur einen allen fluoreszierenden Bakterien gemeinschaftlichen Farbstoff bildet. Diese Streitfrage scheint indessen durch die neueren Arbeiten von NÖSSKE, KRAUSE, BOLAND dahin entschieden zu sein, daß der echte Pyocyaneus stets zwei Pigmente bildet, das oben beschriebene Pyocyanin und das wasserlösliche, chloroformunlösliche grün fluoreszierende Pigment. Charakteristisch für Pyocyaneus ist nur das Pyocyanin. Dadurch unterscheidet er sich von den anderen fluoreszierenden Bakterien, die nur das in Wasser lösliche grün fluoreszierende Pigment bilden. Das oben genannte, von GESSARD angenommene rotbraune Pigment ist nach den

Untersuchungen von Boland kein eigenes Pigment, sondern ein Umwandlungsprodukt aus dem Pyocyanin. Diese Umwandlung geht durch die Tätigkeit des Bac. pyocyaneus in alten Kulturen von selbst vor sich, weshalb diese stets einen braungelben Farbton annehmen. Boland nennt dieses Umwandlungsprodukt Pyoxanthose. Demnach haben alle Pyocyaneusarten gleiche Farbstoffe, die nur quantitativ verschieden sind, woraus verschiedene Farbtöne resultieren, und wir sind auf Grund dessen nicht berechtigt, einzelne Varietäten und Rassen anzunehmen. Denn eine große Reihe von Autoren (Gessard[2], Kunz, Christomanos, Radais, Sullivan, Růžička) hat die Farbstoffbildung des Bac .pyocyaneus resp. deren Aenderung unter verschiedenen Bedingungen: besondere Art des Nährbodens, Peptonmangel, Vorhandensein bestimmter Stoffe usw., Einfluß des Alters der Kultur, sowie von Tierpassagen untersucht. Alle stimmen darin überein, daß man auf diese Weise mannigfache Variationen erzielen kann, indem bald mehr oder weniger Pyocyanin, Fluoreszin oder Pyoxanthose je nach den veränderten Bedingungen gebildet und daher der Farbenton der Kultur geändert wird. Nach Gessard[2] eignet sich zur Anregung der Pyocyaninbildung die Züchtung in Speichel, ferner in 2-proz. neutraler oder schwach alkalischer Peptonlösung, mit oder ohne Zusatz von 5 Proz. Glyzerin. Bei Züchtung in Eiereiweiß gelingt es, die Pyocyaninproduktion ganz zu unterdrücken und nur das Fluoreszin aufkommen zu lassen. Die Entwickelung von Fluoreszin ist anscheinend an das Vorhandensein von Phosphorsäure gebunden. In Nährböden gleicher Zusammensetzung hat das Weglassen des Kaliumphosphats das Ausbleiben der Grünfärbung und Fluoreszinbildung zur Folge, während das Pyocyanin gleich gut zur Entwickelung kommt (Gessard, Christomanos). Zur Begünstigung der Pyocyaninproduktion wird ferner die Kultur auf Oblaten, die mit einigen Tropfen Nährlösung angefeuchtet sind, empfohlen (Lehmann-Neumann). Uns hat sich gut bewährt die Züchtung auf Milchagar und vor allem auf Glyzerinagar. So leicht diese Blaugrünfärbung auf Glyzerinagar hervorzurufen ist, so macht es doch häufig Schwierigkeit, diese Glyzerinagarkulturen bei der Uebertragung auf gewöhnlichen Agar farbstoffbildend zu erhalten. Von anderer Seite (Gazetti) wird übrigens dieser günstige Einfluß des Glyzerins auf die chromogenen Funktionen direkt bestritten.

Kann somit die Arteinheit der verschiedenen Rassen des Bacillus pyocyaneus trotz variabler Farbstoffbildung als unbestritten angesehen werden, so erfordert die Abgrenzung des Bacillus pyocyaneus vom Bacillus fluorescens liquefaciens noch eine kurze Erörterung. Es muß zugegeben werden, daß typische Pyocyaneusstämme mit deutlicher Pyocyaninbildung im Laufe der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden diese Eigenschaft vollständig einbüßen können, so daß sie auf Grund der uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden vom Bacillus fluorescens liquefaciens nicht mehr zu unterscheiden sind. Einzelne Unterschiede in der Stoffwechselproduktion — rein kulturell und morphologisch ist eine Trennung überhaupt unmöglich — haben sich bei eingehender Untersuchung (Růžička) als nicht ausreichend zur Differentialdiagnose erwiesen. Weder das Wachstum im Gelatinestich noch die stärkere oder schwächere Entwickelung der Kulturen bei 37° hat für beide Arten einen durchgreifenden Unterschied ergeben. Auch das vergleichende Studium der Pathogenität bzw. der invasiven Eigenschaften im Tierversuch hat zu keiner ausreichenden Differenzierung der beiden Arten geführt. Außerdem wird man, wenn man für die Frage der Pathogenität den Pyocyaneus vom Fluorescens abgrenzen will und das Hauptgewicht dabei auf das Vorhandensein oder Fehlen des Pyocyanins legen will, berücksichtigen müssen, daß bei Symbiose mit anderen Mikroorganismen, unter Verhältnissen also wie sie bei der Wundinfektion in der Regel gegeben sind, die Farbstoffbildung des Pyocyaneus stark alteriert werden kann. Schimmelbusch & Mühsam haben beobachtet, daß bei gemeinsamer Züchtung des Bacillus pyocyaneus mit Oidium

lactis, Milchsäurebacillen, Milzbrand, Staphylococcus pyogenes aureus die Farbstoffbildung des Pyocyaneus verloren geht, das gleiche konnte Krause bei Anwesenheit einiger Streptokokkenstämme nachweisen. Auf jeden Fall bleibt also zu berücksichtigen, daß unter Umständen der Pyocyaneus im Eiter nicht einmal ohne weiteres als solcher erkannt werden kann. Das Denitrifikationsvermögen ferner kommt keineswegs nur dem Pyocyaneus zu, auch der Bacillus fluorescens ist ziemlich häufig denitrifizierend gefunden worden. Ebensowenig ist es gelungen, durch ein spezifisches Immunserum mittels Agglutination (s. u.) den Pyocyaneus vom Fluorescens abzugrenzen. Einerseits haben sich, ähnlich wie in der Coligruppe, die einzelnen Pyocyaneusstämme durch ein und dasselbe Immunserum als ganz verschieden beeinflußbar erwiesen, andererseits werden zuweilen Fluorescensstämme sogar noch in höherer Verdünnung agglutiniert, als der zur Gewinnung des Serums benutzte Pyocyaneusstamm. Die Komplementbindungsreaktion ist anscheinend noch nicht zur Unterscheidung der beiden Arten herangezogen worden. — Immerhin ist aber der entscheidende direkte Nachweis der Arteinheit durch Umwandlung eines Fluorescensstammes, der bei der Isolierung kein Pyocyanin bildete, in einen typischen Pyocyaneus bisher nicht erbracht, man müßte denn die Versuche von Christomanos als beweisend in diesem Sinne ansehen und ihnen eine andere Deutung geben als der Autor ihnen selber beilegt. Wenn also als durchgreifender Unterschied zwischen Bacillus pyocyaneus und Bacillus fluorescens liquefaciens einzig die Pyocyaninbildung übrig bleibt, und auch deren Kontinuität beim Fortzüchten nicht einmal als unveränderlich angesehen werden kann, so wird man bis auf weiteres diesen Unterschied doch gelten lassen müssen. Bei frisch isolierten verflüssigenden Floreszenzstämmen wird man einstweilen das Vorhandensein oder Fehlen von Pyocyanin in den geschüttelten und dann mit Chloroform extrahierten Kulturen als maßgebend für die Differentialdiagnose ansehen (Lehmann-Neumann). Im allgemeinen sieht wohl die Mehrheit der Autoren heute im Bacillus pyocyaneus einen virulent gewordenen Fluorescens.

Fermente.

Von den sonstigen Stoffwechselprodukten des Bacillus pyocyaneus sind vor allem seine Fermente eingehend untersucht worden. Als ein auf allen Nährböden üppig gedeihender Saprophyt erzeugt der Pyocyaneus eine Reihe Fermente, mit deren Hilfe er sich die wichtigsten Nährstoffe nutzbar macht. Ein labartiges Enzym des Bacillus pyocyaneus ist in Milchkulturen nachweisbar. Nach M. Breymann ist dieses Ferment in den Bacillen enthalten. Pyocyaneusbacillen wurden mit Chloroform abgetötet, getrocknet und gepulvert; 0,1 g dieses Pulvers brachte 10 ccm mit 0,5 Proz. Karbolsäure versetzte Milch zum Gerinnen. Im Filtrat von Pyocyaneuskulturen ließ sich ein Labenzym nicht nachweisen. Auch auf der Milchagarplatte nach Eijkman[1], die noch weiter unten zu besprechen sein wird, ist am Rande der Aufhellungszone als Uebergang zu dem nicht veränderten Teil des Nährbodens eine deutliche Trübung zu beobachten, die wohl als Labwirkung zu deuten ist. Wenn letztere hierbei nur undeutlich in Erscheinung tritt, so ist dies wohl auf das Ueberwiegen

der verdauenden Wirkung der trypsinartigen Enzyme zurückzuführen. Die proteolytischen Fermente des Pyocyaneus äußern sich in einer Vielheit von Wirkungen, auf Grund deren eine scharfe Trennung von einzelnen Enzymen nicht möglich ist. Während eine Reihe Enzymwirkungen als einfache hydrolytische Spaltungen aufzufassen sind, bei denen der Abbau der Eiweißkörper nicht sehr weit vorschreitet, sind auch einige Stoffwechselumsetzungen bekannt, bei denen der Abbau bis zum Ammoniak geht. Die allgemeinste und bekannteste Aeußerung der Proteolyse besteht in der Verflüssigung von Gelatine. Eingehende Untersuchungen über diesen Vorgang, über die Bedingungen, unter denen das betreffende Enzym gebildet wird, und über seine Isolierung, liegen vor von Fermi[1], der auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung der tryptischen Wirksamkeit angegeben hat. Auch Breymann konnte das Gelatine verflüssigende Ferment sowohl in den Bakterienkörpern wie in dem Filtrat 45-tägiger Bouillonkulturen nachweisen. Von sonstigen Eiweißkörpern werden Kasein, Fibrin, koaguliertes Serumeiweiß und Hühnereiweiß gelöst. Die Wirkung auf Kasein läßt sich am deutlichsten auf der Milchagarplatte verfolgen, wie sie von Eijkman angegeben ist. Dieser Nachweis steht an Empfindlichkeit und Schärfe der gelatineverflüssigenden Wirkung nicht sehr nach, während die Einwirkung auf koaguliertes Eiweiß wesentlich schwächer verläuft. Ob es aber angezeigt erscheint, auf Grund der Beobachtung von Fermi[1], daß Fermentlösungen nach Einwirkung 5-proz. Salzsäure nur noch Gelatine verflüssigen, nicht mehr dagegen Fibrin, ein besonderes kollolytisches Ferment anzunehmen, muß bezweifelt werden. Berechtigter ist wohl die Annahme, daß die zu beobachtenden qualitativen Differenzen der Wirksamkeit ihre Ursache haben in der verschieden leichten Angreifbarkeit der Substrate, daß mit andern Worten die verschiedenen Eiweißkörper nur verschieden empfindliche Reagentien zum Nachweis eines und desselben Enzyms sind. Das proteolytische Pyocyaneusferment wird durch Erhitzen auf 60° zerstört. Wegen seiner Wirksamkeit bei alkalischer Reaktion steht es dem Trypsin nahe. Ein bemerkenswerter Unterschied liegt indessen darin, daß der Abbau der Eiweißkörper abweichend verläuft. Fibrin, Eieralbumin, koaguliertes Blutserum werden durch Pyocyaneusenzym wohl gelöst, die hydrolytische Spaltung geht aber noch nicht bis zum Pepton, da die Lösungen auch nach längerer Einwirkung des Ferments beim Kochen noch gerinnen (Fermi). Ueber die Beeinflussung der Enzymproduktion in den Kulturen des Pyocyaneus durch Alkaloide liegen einige Beobachtungen von Fermi vor. Nach Liborius wird die Bildung der proteolytischen Fermente durch Zuckergehalt des Nährbodens nicht beeinflußt. — Eine weitere, elastinlösende Wirksamkeit der Pyocyaneuskulturfiltrate konnte Eijkman[2] auf der Elastin-Agarplatte nachweisen. Als Fermentwirkung ist dieser Vorgang sicherlich zu deuten, weil Kulturfiltrate die gleiche Wirksamkeit zeigen wie die lebenden Mikroben und weil eine Erhitzung auf 80° die Wirkung dieses Enzyms aufhebt. Ob diese elastinlösende Wirkung auf ein besonderes Ferment zurückzuführen ist, erscheint mindestens zweifelhaft. Denn wenn auch keineswegs alle Mikroorganismen, welche die Gelatine verflüssigen, die Elastinplatte aufhellen, so ist das Vorhandensein oder Fehlen der elastinlösenden Eigenschaft wahrscheinlich doch nur als ein quantitativer, nicht als ein qualitativer Unter-

schied anzusehen, da die verschiedenen Mikroorganismen ja auch sonst Differenzen in der Intensität ihrer proteolytischen Wirksamkeit aufweisen. Eine dem Abbau der Eiweißkörper entgegengesetzte synthetische Wirksamkeit der Enzyme, wie sie als sogenanntes Plasteïnphänomen beim Lab schon seit Danilewsky (1886) bekannt ist, ist von Kämmerer auch mit Pyocyaneuskulturfiltraten nachgewiesen. — Tiefergehende Spaltungen der Eiweißkörper, die zur Bildung von Ammoniak führen, sind wohl auf besondere Fermente zurückzuführen. Diese Umsetzungen können unter Umständen einen ziemlichen Umfang annehmen. Arnaud & Charrin geben an, daß bei der tryptischen Verdauung der Gelatine 70 Proz. des Stickstoffs als Ammoniak erscheinen. Nach Sera werden bei Selbstverdauung von Pyocyaneusbacillen unter Chloroform 13 Proz. des Stickstoffs der Bacillenleiber zu Ammoniak umgesetzt. Etwas eingehender konnten Arnaud & Charrin den Stickstoffumsatz des Pyocyaneus verfolgen, als sie an Stelle komplizierter Eiweißkörper Asparagin, das Amid der Aminobernsteinsäure als ausschließliche Stickstoffquelle benutzten. Es wurden hierbei 91 Proz. des Stickstoffs in Ammoniakverbindungen übergeführt, teils unmittelbar, teils über die Asparaginsäure. — Es ist von Interesse, hier das Problem der Bakterien-Autolyse, das beim Pyocyaneus besonders eingehend studiert ist, zu berücksichtigen. Werden frische Agarkulturen nach Chloroformzusatz der Autolyse überlassen, so beginnt die Auflösung der Bakterien schon nach wenigen Stunden. Mikroskopisch läßt sich die Auflösung bis zum völligen Verschwinden der Zellen verfolgen (de Waele, Kruse und seine Mitarbeiter). Werden die Bakterien aber durch Erhitzen auf 60—100° abgetötet, so bleibt die Lösung ganz oder fast ganz aus. Die Annahme eines besonderen bakteriolytischen Enzyms (Emmerich) für diese Vorgänge erscheint überflüssig. Schon Malfitano hat zur Erklärung der bakteriolytischen Wirksamkeit der weiter unten zu besprechenden Pyocyanase (s. Antagonismus) darauf hingewiesen, daß die Bakteriolyse vermutlich in der Weise zustande kommt, daß zunächst die Lebenstätigkeit der Bakterien beeinträchtigt und dadurch das Eingreifen der eigenen Verdauungsfermente ermöglicht wird. Gerade weil beim Pyocyaneus und bei einigen anderen gramnegativen Mikroorganismen nach Abtötung bei 100° die Auflösung der Zellen durch Hinzufügung von Trypsinlösung herbeigeführt werden kann (Fermi[2], Kruse und Mitarbeiter, Bürgers), erscheint der Prozeß der Autolyse durch die Wirkung des oben erwähnten proteolytischen Ferments genügend begründet, vielleicht unter Mitbeteiligung eines nicht fermentartigen Lipoids.

Von sonstigen Fermenten des Bac. pyocyaneus verdient ein lipolytisches Ferment Erwähnung, das Neuberg & Reicher in eingedickten Kulturfiltraten des Pyocyaneus nachweisen konnten, nachdem schon Eijkmann[3] auf der Rinderfettagarplatte eine fettspaltende Wirksamkeit desselben wahrscheinlich gemacht hatte. — Ein diastatisches Ferment konnte Fermi in den Kulturen von Pyocyaneus nicht nachweisen, von Emmerich & Löw wird Invertin als Bestandteil der Kulturfiltrate angegeben. Leicht nachweisbar ist ferner in Pyocyaneusfiltraten eine Wasserstoffperoxyd zersetzende Katalase (Emmerich & Löw). — Gegenüber einer Vielheit von Enzymwirkungen, wie sie gerade bei dem in dieser Beziehung eingehend untersuchten Bac. pyocyaneus zu beobachten sind, erscheint die Frage

berechtigt, ob es sich hierbei wirklich um verschiedene Enzyme oder nur um verschiedene Aeußerungen eines oder einiger weniger Fermente handelt. Auch darauf ist hinzuweisen, daß ein strenger Unterschied zwischen echten Sekretionsprodukten, den Ektoenzymen und den an die Bakterienzelle gebundenen Endoenzymen nicht aufrecht zu erhalten ist. In einer älteren Bakterienkultur werden neben einer Mehrheit lebenskräftiger Individuen stets ältere Generationen vorhanden sein, die schon abgestorben und der Autolyse verfallen sind. Schon aus diesem Grunde wird es schwer sein, eine echte Sekretion von einer fortschreitenden Autolyse zu trennen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß einzelne Enzyme, deren Wirksamkeit an bestimmte Bedingungen gebunden ist, durch Aenderung der Reaktion des Nährbodens, durch Stoffwechselprodukte, durch gleichzeitige Anwesenheit anderer Fermente in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt und unter Umständen sogar wieder zerstört werden können.

Hämolysine (Pyocyanolysin).

Die Tatsache, daß Pyocyaneuskulturen rote Blutkörperchen verschiedener Tierarten und des Menschen im Reagenzglas aufzulösen vermögen, wurde zuerst von Bulloch & Hunter beobachtet. Sie stellten fest, daß die Menge des von ihnen als Pyocyanolysin bezeichneten Hämolysins in den verschiedenen Bouillonkulturen variiert und wesentlich vom Alter der Kultur abhängt; am wirksamsten erwiesen sich 3—4 Wochen alte Bouillonkulturen. Das Pyocyanolysin ist im Körper der Bacillen enthalten, in älteren Kulturen geht es aber zum großen Teil in das Filtrat über. Nach den Angaben der Autoren werden filtrierte Bouillonkulturen durch 15 Minuten langes Erhitzen auf 100° ihrer hämolytischen Eigenschaft beraubt. Weingeroff bestätigte im allgemeinen die Angaben von Bulloch & Hunter. Im Gegensatz zu den genannten Autoren fand er aber, daß das in den keimfreien Filtraten enthaltene Pyocyanolysin ein Erhitzen auf 120° aushält. Außerdem wies er nach, daß das hitzebeständige Pyocyanolysin nicht identisch ist mit dem gleichfalls hitzebeständigen Toxin des Pyocyaneus. Durch Behandlung des Pyocyaneusfiltrats mit Blutkörperchen erschöpfte er seinen Gehalt an Lysinen und zentrifugierte, ehe Hämolyse eingetreten war, die morphologischen Bestandteile ab. Die klare Lösung erwies sich, Kaninchen subkutan injiziert, ebenso toxisch wie das nicht vorbehandelte Pyocyaneusfiltrat. Außerdem bestätigte Weingeroff, daß alte Kulturfiltrate stärker toxisch und hämolytisch wirken als junge. Das toxische und hämolytische Vermögen scheint proportional einherzugehen. Lubenau konnte ebenfalls das Pyocyanolysin nachweisen, betonte indessen den starken Alkaligehalt alter Pyocyaneuskulturen, dem er einen Anteil an dem Vorgang der Hämolyse zuschrieb. Auch Jordan kam auf Grund seiner Versuche zu der Ansicht, daß das angebliche Pyocyanolysin nichts anderes sei als Alkaliwirkung auf die Blutkörperchen. Die in den Einzelheiten zum Teil voneinander abweichenden Resultate der verschiedenen Autoren sind wohl auf Differenzen der einzelnen zu den Versuchen herangezogenen Kulturen zurückzuführen. M. Breymann konnte in der hämolytischen Wirksamkeit der filtrierten und unfiltrierten Bouillonkulturen keinen Unterschied feststellen und folgerte daraus, daß das Pyocyanolysin nicht im Körper der Bacillen enthalten ist. Auch wies der Autor darauf hin, daß das Hämolysin schon in ganz jungen (zweitägigen) Kulturfiltraten nachweisbar ist. Das Hämolysin war durch Erhitzen nicht zu inaktivieren. Die Bedingungen, unter denen das Hämolysin gebildet wird, wurden von O. Loew & Kozai näher studiert. Aus ihren Versuchen ergab sich, daß bei reichlichem Luftzutritt am meisten Pyocyanolysin entsteht. Sie konnten ferner die Angaben von Weingeroff bestätigen, daß das Toxin der Pyocyaneuskulturen nicht identisch ist mit dem Pyocyanolysin, da gerade die Lösungen, welche am meisten Pyocyanolysin enthalten (Peptonkulturen bei reichlichem Luftzutritt), weniger toxisch waren, während die Bouillonkultur bei geringem Luftzutritt, in der sich nur geringe Mengen Pyocyanolysin befanden, stark toxisch wirkte.

Auf Grund der bisher angeführten Versuche, denen auch seine eigenen Experimente entsprachen, konnte v. Wassermann die Existenz eines echten Hämolysins mit Recht als fraglich hinstellen, um

so mehr als sich durch Immunisieren kein Antipyocyanolysin hatte erzeugen lassen. Die Mitwirkung des in den Kulturen enthaltenen Alkalis an der Hämolyse war zum mindesten nicht zu bestreiten. Man braucht ja nur die intensive Aufhellung einer mit Bac. pyocyaneus beimpften 24-stündigen Blutagarplatte zu beobachten und gleichzeitig den deutlichen Ammoniakgeruch der Kultur wahrzunehmen, um sofort einen Zusammenhang zwischen Hämolyse und Ammoniakbildung zu vermuten. In der Folge hat nun der Begriff der Hämolysine eine gewisse Einschränkung erfahren und zu einer Unterscheidung zwischen Hämotoxinen und Hämolysinen geführt. Veranlaßt durch das Studium der Organautolysate sind eine Reihe tierischer und pflanzlicher Sekretionsprodukte mit ausgesprochen bakterizider und hämolytischer Wirksamkeit bekannt geworden. Während die echten Hämotoxine thermolabil sind und antigene Natur besitzen, geht der zweiten Klasse der Hämolysine, die hitzebeständig sind, die Eigenschaft der Spezifizität ab, es handelt sich in den meisten Fällen um Körper lipoider Natur. Zu den Hämolysinbildnern unter den Bakterien, deren Alkoholextrakte thermostabile Hämolysine enthalten, gehört nun auch der Bac. pyocyaneus. Die Aufklärung dieser Verhältnisse verdanken wir LANDSTEINER & RAUBITSCHEK, sowie fast gleichzeitig FUKUHARA[1]. LANDSTEINER & RAUBITSCHEK haben nachgewiesen, daß, wenn man frische Pyocyaneus-Agarkulturen mit Kochsalz abschwemmt und die Emulsion einer Alkoholextraktion unterwirft, der nach Verdunsten des Alkohols zurückbleibende Rückstand, mit Kochsalzlösung emulgiert, hämolytische Eigenschaften aufweist. Auch die Bakterienemulsion selbst hat meistens nach der Neutralisation, also unter Ausschaltung des in den Kulturen enthaltenen Alkalis, hämolysierende Wirkung. Die hämolysierenden Substanzen sind thermostabil und werden durch Zusatz von Normalserum in ihrer Wirkung gehemmt. In manchen Fällen sind die Bacillenemulsionen selbst nicht hämolytisch, sondern erst die daraus hergestellten Bakterienextrakte. Diese Tatsache bestätigt die Ansichten von BULLOCH und HUNTER im Gegensatz zu JORDAN. Auch FUKUHARA[1] gelang es, aus den Bakterienleibern des Pyocyaneus nach eintägiger Autolyse mit Alkohol hitzebeständige, hämolysierende Substanzen zu isolieren. Er stellte ferner fest, daß auch aus Bouillon, die, falls alkalisch, vorher zu neutralisieren ist, durch Alkohol Hämolysine zu erhalten sind. Das Optimum des Gehalts an Hämolysin in Bouillon wird nach 14 Tagen erreicht. Die hämolysierende Wirkung gegen die verschiedenen Blutarten ist wahrscheinlich auf dieselbe Substanz zurückzuführen, weil durch Erschöpfung des Hämolysins mit einer Blutart, die Wirksamkeit auch gegen alle anderen Blutarten aufgehoben wird. Durch Zusatz von Normalserum, unverändertem wie erhitztem, wird die Hämolyse der lipoiden Hämolysine gehemmt. Diese Hemmung wird durch Serumeiweiß bedingt, nicht durch den Cholesteringehalt des Serums. Die neutralisierte Hämolysin-Eiweißverbindung wird durch Extraktion mit Alkohol wieder aufgehoben, wobei das Hämolysin wieder in den Alkohol übergeht. Durch Erwärmen mit verdünnter Natronlauge oder Salzsäure wird die hämolytische Wirkung der Bakterienlipoide nicht zerstört. Auch durch Verdauungsfermente — geprüft wurden Pepsin und Trypsin — wird die hämolytische Eigenschaft der Bakterienextrakte nicht vernichtet. Bei der Filtration durch Tonfilter verlieren die alkohollöslichen Bakterienhämolysine einen großen Teil ihrer Wirksamkeit. Ebenso wenig

wie die hämolysierenden Organextrakte antigene Eigenschaften haben, ebenso wenig lassen sich durch Injektion des hämolytischen Bakterienextraktes Antikörper erzeugen. Die Beobachtungen von Landsteiner & Raubitschek sowie von Fukuhara haben also den überzeugenden Nachweis erbracht, daß in den Kulturen des Bac. pyocyaneus, festen wie flüssigen, thermostabile Hämolysine lipoider Natur enthalten sind, die keinen antigenen Charakter besitzen. Der Alkaligehalt, der vielleicht in alten Kulturen an der hämolytischen Wirkung in geringem Grade beteiligt ist, reicht nicht aus zur Erklärung der Hämolyse. Daß das Hämolysin im Organismus seine lytischen Eigenschaften entfalten kann, ist nach den Tierversuchen von Fukuhara sowie auf Grund der Tatsache, daß die Hämolyse durch normales Serum gehemmt wird, nicht wahrscheinlich. — Der Nachweis der hämolytischen Eigenschaften des Bac. pyocyaneus und seiner Kulturfiltrate erfolgt in der üblichen Weise durch Aufschwemmung von Blutkörperchenemulsionen. In vereinfachter Weise läßt sich die hämolytische Wirksamkeit auch mit Hilfe der Blutagarplatte feststellen. Nach dieser Methode hat vor kurzem Jacobsthal (l. c.) 55 Pyocyaneusstämme geprüft und fast sämtliche hämolytisch gefunden. Zu berücksichtigen bleibt allerdings, daß bei der Blutplattenkultur eine Mitwirkung des gebildeten Ammoniaks als wahrscheinlich anzusehen ist, und daß ferner bei dieser Versuchsanordnung auch sämtliche Bakterien, die keine löslichen Hämolysine produzieren, aufhellend wirken, wenn auch in der Regel wesentlich langsamer und schwächer als gerade der Pyocyaneus, der meist schon innerhalb 24 Stunden den Nährboden in weiter Umgebung des Impfstriches intensiv aufgehellt hat. — Eine Wirkung der Pyocyaneuskulturen auf Leukocyten will Ghéorghiewski festgestellt haben. Im Serum von Tieren, die gegen Pyocyaneus immunisiert waren, konnte er indessen kein Antileukocidin nachweisen.

Antagonismus.

Die Tatsache, daß Reinkulturen von Bakterien auch auf ihnen zusagenden Nährböden nach einiger Zeit ihr Wachstum einstellen und schließlich ganz absterben, findet ihre Erklärung teils in einer Erschöpfung des Nährbodens, vor allem aber in der Anhäufung schädlicher Stoffwechselprodukte. Im Gegensatz zu dieser Wachstumsbeeinflussung der eigenen Art steht nun die bei einigen Mikroorganismen festgestellte spezifische Wirkung auf fremde Organismen, die besonders dadurch auffallend ist, daß sie sich erstens nur gegen eine ganz bestimmte Reihe von Bakterien richtet, dann aber auch meist wesentlich stärker ausgeprägt ist als die Hemmung durch eigene Stoffwechselprodukte. Die ersten experimentellen Versuche in dieser Richtung gehen zurück auf die klinische Beobachtung, daß zuweilen schwere Infektionen durch das Eindringen eines zweiten Infektionserregers in den Organismus zur Heilung kommen. Von dieser Erfahrung ausgehend unternahm es Emmerich (1886), durch gleichzeitige Injektion von Erysipelstreptokokken die Milzbrandinfektion beim Kaninchen zu verhindern. Pawlowsky fand außer den Streptokokken noch eine Reihe anderer Mikroorganismen für diesen Zweck geeignet. Der erste, der den Bac. pyocyaneus und seine Stoffwechselprodukte antagonistisch ausnutzte, war Bouchard (1888). Er beobachtete, daß die Injektion virulenter Pyocyaneuskulturen bei den mit Milzbrand geimpften Versuchstieren in der Mehrzahl der Fälle die Infektion verhinderte. Durch Anwendung von Mischkulturen gewannen er und Charrin ein genaueres Bild, in welcher Weise der Pyocyaneus die Entwickelung des Milzbrandes beeinflußt. Auch Woodhead & Wood gelang es, die Milzbrandinfektion mittels sterilisierter Kulturen des Bac. pyocyaneus zu verhindern. Neuerdings haben wieder d'Agata und Fortineau den Einfluß lebender sowie abgetöteter Bouillonkulturen des Bac. pyocyaneus auf die Virulenz des Milzbrandbacillus experimentell studiert. Fortineau konnte auch in einem klinischen Fall von menschlichem Milzbrand die günstige Wirkung der

abgetöteten Pyocyaneuskultur auf den Verlauf der Infektion konstatieren. Es mag hervorgehoben werden, daß schon CHARRIN, als er bei seinen Heilungsversuchen die Kulturen des Pyocyaneus mit Erfolg durch seine Filtrate ersetzen konnte, auf deren praktische Bedeutung für die Milzbrandheilung ausdrücklich hinwies. Wesentlich durchsichtiger wurden diese Versuche, als an Stelle der komplizierten Vorgänge im Organismus der Kulturversuch auf den gebräuchlichen Nährböden herangezogen wurde. BOUCHARD & GUIGNARD fanden, daß der Pyocyaneus auf eine Kultur von Milzbrand übertragen sich zwar vermehrt, aber sich täglich verändert, bis seine Form allmählich kugelig wird, und er zuletzt seine Virulenz vollständig einbüßt. Die gleichen morphologischen Veränderungen erhält man, wenn umgekehrt Milzbrand auf einer Kultur des Bac. pyocyaneus ausgesät wird. Deutlicher kommt die Ueberlegenheit des Pyocyaneus über den Milzbrand in den Versuchen von BLAGOVESTCHENSKY zur Geltung, der beobachtete, daß, wenn man Agarplatten mit zwei gekreuzten Streifen vom Bac. pyocyaneus und Milzbrand besät, am Kreuzungspunkt deutliche Hemmung des Milzbrandes durch den Pyocyaneus eintritt, schon die bloße Nachbarschaft genügt, um einen schädlichen Einfluß auszuüben. Während FREUDENREICH als Ursache der Entwickelungshemmung des Milzbrand- und Typhusbacillus in vitro nur den Aufbrauch der Nährstoffe durch den Pyocyaneus gelten lassen wollte, hob schon BITTER hervor, daß die Wachstumserschöpfung, die der Bac. pyocyaneus in seinen eigenen Kulturen nach längerem Wachstum an den Tag legt, durch andere Ursachen zu erklären sei wie der Antagonismus zum Milzbrandbacillus. Um bei seinen Versuchen mit Kulturfiltraten deutlichere Wirkungen zu erzielen, konzentrierte FREUDENREICH dieselben durch Eindampfen auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens. TROMBETTA dehnte seine Untersuchungen auf das Studium des Antagonismus zu Staphylokokken und Streptokokken aus. Bei Injektion von Mischkulturen gelang es ihm in der Mehrzahl der Fälle ausschließlich den Pyocyaneus zu isolieren, doch kamen auch Fälle vor, in denen die Staphylokokken überlebten. Ueberhaupt ergeben diese Fälle von Symbiose in Kulturen im Gegensatz zu den Experimenten mit Stoffwechselprodukten mancherlei widersprechende Resultate, wie sie auch später in den Versuchen von FALTIN zu Tage getreten sind. Im allgemeinen hat sich aber, wie hervorgehoben werden muß, die antagonistische Wirksamkeit der Kulturfiltrate des Bac. pyocyaneus als konstanter und erheblicher erwiesen als bei allen anderen in dieser Richtung geprüften Mikroorganismen (KRENCKER). GROSS & KRAUS beobachteten, daß 2-tägige Pyocyaneusbouillon- und Agarkulturen eine stark wachstumhemmende und bakterizide Wirkung auf Gonokokken ausüben. Auch auf der Agarplatte kommt der Antagonismus des Pyocyaneus gegenüber dem Gonococcus deutlich darin zum Ausdruck, daß bei Anlegen gekreuzter Strichkulturen der beiden Mikroorganismen das Wachstum des Gonococcus an der Kreuzungsstelle ausbleibt (SELLEI). Versuche, diesen Antagonismus bei Urethritis gonorrhoica therapeutisch auszunutzen durch Einführung lebender Pyocyaneuskeime in die Urethra, haben zu keinem Ergebnis geführt (GROSS & KRAUS).

Im Jahre 1899 nahm EMMERICH die hauptsächlich von französischen Autoren begonnene Forschung wieder auf in Gemeinschaft mit LÖW. Auf Grund eingehender Versuche kamen sie zur Ueberzeugung, daß die Kulturfiltrate des Pyocyaneus sich zur therapeutischen Verwendung gegen infektiöse Erkrankungen eignen. Sie gewannen aus mehrwöchentlichen Bouillonkulturen des Pyocyaneus nach Abtötung durch Chloroform und Entfernung der Bakterienkörper durch Filtration eine durch weiteres Eindicken im Vakuum konzentrierte Flüssigkeit, die die löslichen Stoffwechselprodukte des Bacillus enthält. Nach ihren Angaben erzeugt das Protoplasma des Bacillus pyocyaneus 6 verschiedene Enzyme: 1. Katalase, 2. ein trypsinähnliches Ferment, 3. Lab, 4. Casease, 5. Invertin, 6. ein bakteriolytisches Enzym, das sie als Pyocyanase bezeichnen. Dieser Name ist später auf das ganze nach ihrer Methode gewonnene Präparat übertragen worden.

Die Pyocyanase besitzt als ein konzentriertes Bakterienkulturfiltrat bemerkenswerte Eigenschaften. Sie verflüssigt Gelatine, löst energisch Fibrin, Kasein, geronnenes Serum und Hühnereiweiß. Im

Tierkörper wie in vitro vermag sie große Mengen Milzbrandbacillen aufzulösen. Ebenso energisch abtötend wirkt sie auf Diphtheriebacillen, Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken, Gonokokken, Choleravibrionen, Dysenteriebacillen. Die von Emmerich & Löw für das bakteriolytische Agens der Pyocyanase angenommene Enzymnatur ist in der Folge mehrfach bestritten worden. Als Haupteinwand gegen die Enzymnatur wurde die Hitzebeständigkeit angeführt, die in Widerspruch steht mit dem Verhalten der sonst bekannten Enzyme in wäßriger Lösung (Dietrich, Klimoff), ferner die Tatsache, daß das bakterizide Verhalten der Pyocyanase durch die Temperatur nicht beeinflußt wird (Raubitschek & Russ). Eine durchaus unzureichende Erklärung ist die von Dietrich, der die bakteriziden Wirkungen der Pyocyanase durch osmotische Störungen infolge des hohen Salzgehaltes des Präparates erklären will. Nachdem inzwischen Raubitschek & Russ durch Extraktion mit absolutem Alkohol, Aether, Petroläther, Benzol aus der Pyocyanase hitzebeständige Substanzen lipoider Natur mit bemerkenswerten bakteriziden Eigenschaften isoliert haben, Fukuhara derartige Stoffe auch in den Alkoholextrakten frischer Agarkulturen des Pyocyaneus und auch des Staphylococcus aureus nachweisen konnte, Pane außerdem in der ganzen Gruppe der bekannten Milzbrandantagonisten, wie Pyocyaneus, Pneumococcus bakterizid wirksame Alkoholextrakte fand, muß die Annahme eines besonderen bakteriolytischen Enzyms als widerlegt angesehen werden. Durch die Fällung mit absolutem Alkohol und Aether sind Enzyme mit Sicherheit auszuschließen, andererseits können die bakterizid wirkenden Lipoide nicht einfach als Nebenbestandteile angesehen werden, weil die lipoidhaltigen Extrakte sich in den meisten Fällen, bezogen auf gleiches Volumen, wirksamer erwiesen haben als die Originalpyocyanase. Die Wirkungen der Pyocyanase auf lebende Bakterien sind morphologisch eingehend studiert worden (Emmerich & Saida, Klimoff, Emmerich, Löw & Korschun, Podwyssotzki & Adamoff).

Winkler beobachtete die Wirkung der Pyocyanase auf polynukleäre Leukocyten mit Hilfe des Spiegelkondensors im Dunkelfeld. Er sah, daß deren Plasma verschwand, und daß nur die Kerne und die Granula zurückblieben. Die Bewegung der Granula sistierte beim Kontakt mit Pyocyanase augenblicklich, ebenso die amöboide Bewegung. Bakterien und Spirillen mit Eigenbewegung verloren diese sofort nach Berührung mit Pyocyanase. Besonders deutlich war dies Phänomen bei Spirillum volutans und Spirochaeta pallida zu sehen, auch Spermatozoen wurden nach kurzer Pyocyanaseeinwirkung völlig unbeweglich.

Von den sonstigen Eigenschaften der Pyocyanase ist noch ihre hämolytische Wirksamkeit zu erwähnen, die nach den Untersuchungen von Raubitschek auf das Vorhandensein der schon erwähnten Lipoide (cf. Pyocyanolysin) zurückzuführen ist. Eingehende Untersuchungen über weitere Eigenschaften dieser Pyocyanaselipoide liegen von Ohkubo vor, der die löslichen Lipoide durch wiederholte Behandlung mit Alkohol und Aether isolierte und nach Entfernung des Lösungsmittels den Rückstand, in Kochsalzlösung emulgiert, zu seinen Versuchen verwendete. Er bestätigte zunächst die bakteriziden und hämolytischen Eigenschaften der Pyocyanaselipoide, stellte außerdem fest, daß dieselben Komplement binden und dadurch Blutkörperchen vor der durch einen spezifischen Ambozeptor hervorgerufenen Hämolyse zu schützen vermögen. In vitro wirken sie entgiftend auf Diphtherie- und Tetanustoxin. Eine entgiftende Wirkung der Originalpyocyanase auf Diphtherietoxin, die allerdings, um deutlich meßbar zu werden, eine mindestens 24-stündige Einwirkung des Präparates auf das Toxin voraussetzt, hatte schon früher Strubell nachgewiesen. Nach den Untersuchungen von Fukuhara wirken die Pyocyaneuslipoide vernichtend auf die invisiblen Virusarten (Virus fixe, Vaccinvirus, Hühnerpestvirus). Die Lipoide erwiesen sich wirksamer als die Originalpyocyanase. —

Von Zeit zu Zeit hat man versucht, den Bacillus pyocyaneus und seine Stoffwechselprodukte in die menschliche Therapie einzuführen. Abgetötete Kulturen (Vaccine) des Bacillus pyocyaneus wirken, unter die Haut des Menschen gebracht, in der Hauptsache als artfremdes Eiweiß. Nach Buchner & Römer kommt eine derartige Wirksamkeit fast allen Bakterien zu und ist anscheinend an das Bakterieneiweiß gebunden. Die einzelne Injektion verursacht, je nach Größe der Dosis, Pleocytose, Fieber, vermehrte Urinsekretion. 1893 berichtete Rumpff über Versuche, bei denen die Injektion von Pyocyaneuskulturen in einer Dosis von 0,5—6,0 ccm, eine schnelle und anhaltende Entfieberung in selbst ziemlich schweren Typhusfällen bewirkte. Kraus & Busweil konnten indessen diese günstigen Erfolge nicht bestätigen.

In Verfolgung früherer eigener Versuche und analog der Methode von V. Wagner und von Pilcz wandte Döllken die Pyocyaneusvaccine bei Dementia paralytica und bei Tabes an, also Krankheiten, deren eine Komponente eine schwere Stoffwechselstörung ist. Es sei noch erwähnt, daß nach Döllken Pyocyaneusvaccine beim Menschen zur Aktivierung von für sich allein unwirksam gewordenen Toxindosen (Staphylokokkentoxin und auch Tuberkulin) dienen kann. Es genügt dazu eine geringe Menge Pyocyaneusvaccine, die allein gegeben, keine nachweisbare Reaktion bedingt. Da Immunität gegen Pyocyaneusvaccine nicht sehr rasch erworben wird, hat man es in der Hand, durch Injektionsserien mit steigenden Dosen den Stoffwechsel stark zu beeinflussen. Was nun die Behandlung der Dementia paralytica und der Tabes anlangt, so soll auf dem Wege — vielleicht Umwege — einer energischen Stoffwechselbeeinflussung der Organismus zu einer Reaktion gezwungen werden, die den Krankheitsprozeß günstig beeinflußt. In Abständen von 3 Tagen wiederholte Injektionen steigender Dosen von Pyocyaneusvaccine, 5 Wochen fortgesetzt (500—15000 Millionen Keime) mit Temperatursteigerungen bis 39° C, brachten in den Anfangsstadien der Dementia paralytica fast stets rasche Remission und in allen bisher behandelten Tabesfällen eine sehr erhebliche Besserung der Ataxie und der lanzinierenden Schmerzen, bei beiden Krankheiten stets bedeutende Besserung des Allgemeinbefindens. Nach Döllken ist die Kur bei fortgeschrittener Paralyse kontraindiziert, sie verschlimmert den Zustand rapid. Die Wassermannsche Reaktion verschwindet unter und nach Anwendung von Pyocyaneusvaccine nicht. — Der erste Versuch, die Kulturfiltrate des Bacillus pyocyaneus in größerem Umfang therapeutisch zu verwerten, ist wohl von Honl gemacht worden. Zur Darstellung seines sogen. Pyocyaneusproteins wurden 6—7 Wochen alte flüssige Kulturen erhitzt und durch Kerzen filtriert. Die auf diese Weise gewonnenen Bakterienextrakte wirkten entwickelungshemmend auf pyogene Kokken. Honl & Bukowsky (1899) behandelten 100 Fälle von chronischen Unterschenkelgeschwüren ausschließlich mit ihrem Pyocyaneusprotein in Form von Umschlägen und brachten sie ohne Komplikationen zur Heilung. Die Heilung trat auch in solchen Fällen ein, die anderen Methoden getrotzt hatten. Bei Anwendung des Präparates kam es niemals zu Allgemeinerscheinungen, das Präparat verhielt sich gleich indifferent gegenüber der normalen wie der pathologisch veränderten Haut. Als besondere Vorzüge dieser Behandlungsmethode werden hervorgehoben die prompte

Reinigung der Geschwüre, schnelle Epidermisation und Abkürzung der Behandlungsdauer. Ueber günstige Erfolge bei Anwendung von Pyocyaneusprotein-Honl berichtet auch Perknowsky, der dasselbe in der Frauenheilkunde bei insgesamt 40 Fällen von Colpitiden und Cervicalkatarrhen zur Anwendung brachte. Weitere klinische Versuche mit dem Pyocyaneusprotein-Honl sind anscheinend nicht bekannt geworden.

Größere Bedeutung hat die nach den Angaben von Emmerich & Löw hergestellte Pyocyanase gewonnen*). Sie unterscheidet sich von dem Pyocyaneusprotein-Honl erstens durch eine größere Konzentration der wirksamen Bestandteile, dann vor allem dadurch, daß sie ohne Erhitzen hergestellt wird und daher die sämtlichen Fermente des Bacillus pyocyaneus enthält. Da sie bei der Abtötung der Bacillen durch Chloroform einen autolytischen Prozeß durchmacht, nimmt sie den größten Teil der im Bakterienprotoplasma enthaltenen Stoffe auf. Die wichtigsten Eigenschaften der Pyocyanase sind schon vorher erwähnt worden. Ihr Hauptwert liegt in ihrer energisch hemmenden und abtötenden Wirkung auf pathogene Mikroorganismen in Verbindung mit einer günstigen Beeinflussung der Wundreinigung und der Resistenzerhöhung des Gewebes. Die Ueberlegenheit der Pyocyanase den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln gegenüber beruht vor allem auf ihrer Unschädlichkeit für normales Gewebe und außerdem auf einer die Granulation und Epidermisierung anregenden Wirksamkeit. Während bei der Pyocyanase abtötende und auflösende Wirkung sich gegenseitig ergänzen und unterstützen, führen die chemischen Desinfektionsmittel meist zu einer Gerinnung der Sekrete, wodurch die Mikroorganismen gerade der Einwirkung des Desinfektionsmittels entzogen werden. Die Pyocyanase kommt zur Anwendung bei einer Reihe infektiöser Erkrankungen, vor allem bei eitrigen Prozessen der Schleimhäute und des Gewebes, soweit dieselben einer lokalen Behandlung zugänglich sind.

Nach der vorliegenden, sehr umfangreichen Literatur hat sie sich bewährt: bei Diphtherie zur Unterstützung der Serumtherapie durch Abtötung der Diphtheriebacillen und Auflösung der Beläge und Membranen, außerdem wird meist eine günstige Beeinflussung der Temperatur und des Allgemeinbefindens angegeben (Zucker, Mühsam, Braun, Schlippe, Danielewicz, Saar, Scharff, Weil, Fackenheim, Gross & Ban, Koslowsky u. a.); bei Anginen aller Art, besonders solchen membranöser und ulzeröser Natur, bei Scharlachanginen durch Reinigung der Beläge und Abtötung der Infektionserreger (Zucker, Danielewicz, Guttmann, Imhofer). Bei Genickstarre sahen Escherich, Jehle, Huber, Levy u. a. günstige Erfolge, besonders bei der Behandlung von Bacillenträgern. Auch bei chirurgischen Prozessen infektiöser Natur wie Abszessen, Phlegmonen, bei Ulcus cruris ist die Pyocyanase mit Erfolg angewendet worden (Weil, Braun). In der Augenheilkunde wird sie von einer Reihe Autoren empfohlen bei infektiösen Katarrhen der Bindehaut, bei Dacryocystitis, bei eitrigen Prozessen der Hornhaut (Hypopyonkeratitis, Ulcus serpens), prophylaktisch bei der Ausführung von Bulbusoperationen (Elschnig, Löwenstein, Heilborn, Arens, Bronner, Gorbunow, Manu, Krutowski, Imre, Roselli u. a.). — In der Zahnheilkunde sind bei infektiösen Erkrankungen der Mundschleimhaut, des Zahnfleisches und der Alveolen (Stomatitis, Gingivitis und Alveolarpyorrhoe) häufig bemerkenswerte Erfolge mit Pyocyanase erzielt worden (Reich, Lohmann, Margoninski, Zimmermann, Rosenzweig u. a.). —

Auffallenderweise ist die am längsten bekannte antagonistische Wirksamkeit der Pyocyanase auf den Erreger des Milzbrandes, abgesehen von einigen

*) Heute im großen vom Sächsischen Serumwerk in Dresden hergestellt.

Tierexperimenten (EMMERICH, TAVERNARI, VAERST), praktisch anscheinend erst einmal versucht worden, und zwar mit Erfolg (FORTINEAU). —

Pathogenität für Tiere. Toxine.

Bei der Häufigkeit der grünen Eiterung als Wundinfektion wurde zur Feststellung der pathogenen Eigenschaften der Wundsekrete schon frühzeitig das Tierexperiment herangezogen. Schon in der vorbakteriologischen Zeit wandte v. BERGMANN[1] seine Aufmerksamkeit dieser Frage zu und benutzte in PASTEURscher Flüssigkeit gezüchtete Kulturen des grünen Eiters, die als solche natürlich unseren heutigen Anforderungen an Reinkulturen nicht entsprechen, zur Injektion bei Tieren. Während die intravenöse Injektion dieser Kulturflüssigkeit schwerste septische Vergiftung erzeugte, traten bei subkutaner Einverleibung ausgedehnte Abszesse und Phlegmonen auf, die in der Regel auch zum Tode der Tiere führten. Nach der Entdeckung und Reinzüchtung des Bacillus pyocyaneus wurden diese Versuche in größerem Maßstabe fortgesetzt von GESSARD, FORDOS und LEDDERHOSE, die nachweisen konnten, daß der Bacillus pyocyaneus für die meisten Versuchstiere pathogen ist. Eingehend behandelte indessen erst CHARRIN in seiner Monographie „La maladie pyocyanique" diese Frage. Er stellte fest, daß der Pyocyaneus pathogen ist für Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen, im allgemeinen aber weniger für Vögel und Frösche. CHARRIN arbeitete hauptsächlich an Kaninchen, außerdem an Meerschweinchen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die vom Bacillus pyocyaneus hervorgerufenen Affektionen bei den Versuchstieren bald mehr lokaler, bald mehr allgemeiner Natur sind und daß die Virulenz für Tiere stark von der Art der Einverleibung, ob subkutan, intraperitoneal oder intravenös, abhängig sei. v. BERGMANN[2] nahm später seine Versuche mit Reinkulturen wieder auf und kam zu dem Resultat, daß der Bacillus pyocyaneus für Tiere wohl pathogene Eigenschaften hat, daß seine Pathogenität aber wesentlich geringer ist als die der eitererregenden Staphylo- und Streptokokken für den Menschen, und daß ihm ebensowenig eine dem Milzbrand bei Tieren ähnliche Virulenz innewohnt. Injiziert man subkutan geringe Kulturmengen, so entsteht keine Reaktion, nimmt man größere, so erhält man Abszesse, die bei sehr großen Dosen eine außerordentliche Ausdehnung gewinnen können. Das Krankheitsbild, welches der Bacillus pyocyaneus im Tierexperiment zuwege bringt, gleicht mehr einer lokalen bzw. allgemeinen Vergiftung als den Aeußerungen einer wirklichen Mykose. Mit der Frage der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus für Versuchstiere beschäftigte sich alsdann A. WASSERMANN. Er kommt zu dem Schluß, daß das empfindlichste Tier für die Pyocyaneusinfektion das Meerschweinchen ist, und zwar bei intraperitonealer Infektion; weniger empfänglich ist das Kaninchen; noch weniger Mäuse und Tauben. Ziegen sind für die Infektion mit Bacillus pyocyaneus sehr sensibel und werden unter Umständen schon von einer Oese virulenter Kultur, intravenös verabreicht, getötet.

Meerschweinchen, intraperitoneal geimpft, gehen gewöhnlich sehr akut zugrunde. Die zum Tode erforderlichen Mengen schwanken bei den einzelnen Kulturen in ziemlich beträchtlichen Grenzen, doch läßt sich vermittelst fortlaufender Passagen durch Meerschweinchen die Virulenz der Ausgangskultur bedeutend steigern. Eine gut virulente Pyocyaneuskultur soll bei intraperitonealer Injektion Meerschweinchen von 250 g Gewicht in der Menge von $^1/_{10}$ Oese (eine Oese zu 2 mg Kulturmasse) frischer Agarkultur akut innerhalb 24 Stunden

töten, bei geringeren Mengen bis $^1/_{20}$ Oese tritt der Tod innerhalb etwas längerer Zeit, gewöhnlich 2—3 Tagen, ein. Nimmt man noch geringere Dosen, so entwickelt sich ein mehr subakutes Krankheitsbild, indem die Tiere von Tag zu Tag abmagern und dann oft erst nach 14 Tagen unter Erscheinungen des allgemeinen Marasmus zugrunde gehen. Größere Dosen einer virulenten Kultur, z. B. eine halbe Oese intraperitoneal gegeben, töten die Tiere oft innerhalb 7 bis 8 Stunden. Das Krankheitsbild bei diesen akuten Todesfällen hat nichts Charakteristisches. Es zeigt sich, wie fast bei allen akut verlaufenden intraperitonealen Infektionen, öfters kurz nach der Infektion ein febriler Anstieg, der alsdann sehr rasch einem Temperaturabfall weicht, und die Tiere gehen unter stark herabgesetzter Temperatur im Kollaps zugrunde. Bei der Obduktion findet man bei den akut gestorbenen, intraperitoneal infizierten Tieren häufig multiple Ekchymosen und parenchymatöse Degeneration der Unterleibsorgane, einzelne bronchopneumonische Herde, sowie die Zeichen einer akuten Peritonitis, nämlich Rötung der Serosa und ein flockiges, oft hämorrhagisches Exsudat, in dem man sehr reichlich die Pyocyaneusbacillen nachweisen kann. Auch im Herzblut findet man die Bacillen. In den mehr chronisch verlaufenden Fällen von intraperitonealer Infektion findet man in der stark abgemagerten Leiche des Tieres gewöhnlich nur ein sehr spärliches, dafür aber äußerst visköses, fadenziehendes Exsudat, das meistens sehr reich an polynukleären Leukocyten ist. Man kann in diesem die Pyocyaneusbacillen nachweisen, doch nicht annähernd so zahlreich wie in den akut verlaufenden Fällen. Etwas anders gestaltet sich das Krankheitsbild bei subkutaner Infektion der Meerschweinchen mit lebenden Pyocyaneusbacillen. Vor allem verläuft der Krankheitsprozeß bei diesem Einverleibungsmodus auch bei starker Infektion — $^1/_2$ Oese bis 1 Oese einer virulenten Kultur — gewöhnlich langsamer, als bei intraperitonealer Infektion. Es bedarf fast stets zweier Tage und noch länger bis zum Eintritt des Todes. Die Temperatur ist dabei, umgekehrt wie bei der intraperitonealen Injektion, fast immer fieberhaft erhöht. An der Stelle der Einimpfung entwickelt sich sehr bald, nach ca. 5—6 Stunden, ein Oedem, das am nächsten Tage in ein mehr oder weniger hartes, ausgebreitetes Infiltrat übergeht. War die Infektion mit sehr geringen Mengen, etwa $^1/_{10}$ Oese, vorgenommen worden, so kann die Krankheit bei diesem Punkt stehen bleiben oder aber sehr chronisch über Wochen hinverlaufen. Das Infiltrat wird dann härter, es tritt in der Regel eine zirkumskripte Nekrose der Haut oder Abszedierung ein, und die Tiere genesen oder sterben erst nach Wochen unter den Erscheinungen des äußersten Marasmus. Bisweilen beobachtet man dabei Lähmungen, öfters spastischen Charakters, der hinteren Extremitäten, doch sind diese nicht regelmäßig und haben nichts Spezifisches für die Pyocyaneusinfektion, wie das Charrin annahm. Bei der Obduktion findet man alsdann in diesen mehr chronisch verlaufenden Fällen in dem lokalen Entzündungsherde und im Blute Pyocyaneusbacillen. — Wassermann bestreitet die Möglichkeit einer Infektion vom Magendarmkanal aus. Doch ist es Brau gelungen, Kaninchen durch Einführung der Bakterien mit der Nahrung zu infizieren. Es ließen sich dabei zwei Formen der Erkrankung unterscheiden, eine sehr akute und eine subakute; erstere einhergehend mit einer starken Enteritis, grünen Diarrhöen und einer Leberblutanschoppung. Bei den subakuten, die seltener beobachtet wurden, fanden sich Ulzerationen im Dickdarm. Die Krankheit erinnerte an die Enterocolitis der warmen Länder. Nach intravenöser Injektion der Pyocyaneusbacillen sterben Kaninchen unter den Erscheinungen der allgemeinen Pyocyaneussepsis, bei subkutaner Injektion unter dem gleichen Symptomenbild, wie Meerschweinchen, doch sind sie, wie gesagt, weit weniger empfänglich wie Meerschweinchen, die daher für Virulenzprüfungen und Tierversuche in erster Linie zu empfehlen sind. Versuche, einzelne beim Menschen isolierte Pyocyaneusstämme auf ihre Virulenz zu prüfen im Tierversuch durch Hervorrufung lokaler entzündlicher Prozesse, z. B. auf der Hornhaut, liegen zahlreich vor. Teilweise ist es gelungen bei Tieren Entzündungen zu erzeugen, die denen des Menschen vollkommen entsprechen, in andern Fällen dagegen hat sich eine Parallelität von Menschenpathogenität und Tierpathogenität nicht ergeben. Voss konnte mit Reinkulturen des Bac. pyocyaneus an der Ohrenmuschel, im äußeren Gehörgang und im Mittelohr von Kaninchen und Hund entzündliche Prozesse hervorrufen, die den betr. Erkrankungen beim Menschen vollständig analog verliefen. Ueber die Resultate von Impfversuchen auf der Hornhaut des Kaninchens berichtet Verderame.

Charrin kommt schon bei Besprechung der klinischen Symptome, die sich bei den an chronischer Pyocyaneusinfektion leidenden Tieren

entwickeln, zu dem Schlusse, daß hierbei in erster Linie Intoxikationsvorgänge in Frage kommen. Charrin versuchte daher zuerst das Pyocyaneusgift in Kulturen nachzuweisen, indem er Pyocyaneuskulturen durch Chamberlandsche Kerzen filtrierte und die Filtrate bei Meerschweinchen und Kaninchen prüfte. Er konnte mit Hilfe der bakterienfreien Filtrate bei diesen Tierarten die gleichen Symptome wie mit den lebenden Keimen erzielen und kommt daher zum Schlusse, daß der Bacillus pyocyaneus ein echtes Toxin abspalte. Daß dieses Toxin mit dem Farbstoffe, mit dem Pyocyanin und auch mit dem Pyocyanolysin nichts zu tun hat, ist schon oben erwähnt worden und von Ledderhose und Charrin bereits nachgewiesen. A. Wassermann nahm dann die Frage nach dem Pyocyaneustoxin weiterhin auf und suchte vor allem zu entscheiden, ob es sich bei der Giftwirkung abgetöteter Pyocyaneusbouillonkulturen um ein echtes, von den Bakterien während ihres Lebensprozesses in das umgebende Medium abgeschiedenes Toxin oder um ein in den Bakterienkörpern enthaltenes Endotoxin handelt, das bei älteren Kulturen nur einfach aus den Bakterienleibern ausgelaugt wird. A. Wassermann arbeitete mit Bouillonkulturen vom Pyocyaneus, die er durch Ueberschichten mit Toluol und mehrtägiges Stehenlassen sterilisiert hatte. Die beste toxische Wirksamkeit fand er erst, nachdem die Kolben längere Zeit, bis zu 40 Tagen, bei Bruttemperatur gestanden hatten. Die verwendete Bouillon soll auf Lackmus deutlich alkalisch reagieren und 2 Proz. Pepton enthalten; die auf der Oberfläche der Bouillon sich bildende Haut soll zwecks besseren Luftzutritts mehrmals in der Woche durch Schütteln entfernt werden. A. Wassermann fand, daß die verschiedenen Kulturen sich sehr verschieden in bezug auf Giftbildung verhalten und daß auch die Zeit des Wachstums, nach welcher das Optimum der Toxizität erreicht wird, je nach der Kultur schwankt. Von gut toxischen Kulturen töteten nach Sterilisierung der lebenden Keime mittelst Toluol 0,2—0,5 ccm bei intraperitonealer Injektion alle Meerschweinchen akut, indessen verhalten sich die Meerschweinchen individuell recht verschieden, so daß, während einzelne Tiere bereits an 0,05 ccm des Giftes starben, andere Tiere erst bei der Injektion eines vielfachen Multiplums dieser Dose von 0,3—0,5 akut zugrunde gehen.

Man muß daher beim Arbeiten mit Pyocyaneusgift die Dosis certe efficax erst an einer größeren Reihe von Meerschweinchen ausprobieren. An der sicher tödlichen Dose abgetöteter Bouillonkulturen sterben die Meerschweinchen rapide, oft innerhalb 6, stets nach 12 Stunden zumeist unter starkem Temperaturabfall. Das Abdomen ist bald nach der Injektion aufgetrieben, es treten krampfhafte fibrilläre Zuckungen auf, die Haare, besonders am Kopfe, sträuben sich, die Tiere legen sich nach mehreren Stunden auf die Seite und unter Dyspnoë tritt der Tod ein. Bei der Obduktion läßt sich außer Peritonitis makroskopisch gewöhnlich nichts nachweisen, bisweilen findet man punktförmige Hämorrhagien. Vom subkutanen Gewebe aus wirkt das Gift beim Meerschweinchen weit schwächer. Es sind bei dieser Applikation etwa zwei- bis dreifach höhere Dosen gegenüber der intraperitonealen Einverleibung anzuwenden. Das Krankheitsbild ist alsdann ungefähr das gleiche, wie es von der subkutanen Infektion mit lebenden Keimen beschrieben wurde. Die in den abgetöteten Bouillonkulturen enthaltenen Giftstoffe sind der Hitze gegenüber sehr widerstandsfähig. 5 Minuten auf 100° erhitzt, erleiden sie wohl eine Beeinträchtigung ihrer Wirksamkeit, werden aber nicht zerstört, so daß 1—2 ccm eines gut wirksamen Giftes auch nach dem Kochen noch Tiere tötet. Mäuse und Tauben verhalten sich auch dem Toxin gegenüber weit widerstandsfähiger, wie wir dies schon bei der Infektion mit lebenden Pyocyaneusbacillen erwähnt haben.

Was nun die Frage angeht, ob diese Giftigkeit der abgetöteten Pyocyaneusbouillonkulturen auf dem Vorhandensein eines echten gelösten Toxins oder ausgelaugter Endotoxine beruht, so kommt A. Wassermann zu dem Schlusse, daß es sich dabei hauptsächlich um ein echtes sezerniertes Toxin handelt, da die von Kartoffeln oder Agar abgekratzten jungen Pyocyaneusbacillen, mit Chloroform abgetötet, nur schwach toxisch sind. Man bedarf großer Mengen, 7 Oesen und mehr, von frisch gewachsenen Pyocyaneusbacillen, die mit Chloroform abgetötet werden, um bei intraperitonealer Einverleibung Meerschweinchen zu töten. Da andererseits, wie wir oben sahen, von einem guten Gifte bereits 0,1—0,2 ccm Meerschweinchen töten, so kann diese Toxizität nicht einfach auf ausgelaugten giftigen Stoffen der Bakterienleiber beruhen, sondern es muß sich dabei noch um eine Sekretionstätigkeit der lebenden Pyocyaneusbacillen, also um eine richtige, echte Toxinproduktion handeln. Damit stimmen auch die Ergebnisse der von A. Wassermann erhobenen Befunde bei der Immunisierung mit Pyocyaneusgift überein. Scheinbar widerspricht dem allerdings die Tatsache, daß das ganze bakterienfreie Filtrat alter Kulturen, wie dies bereits von Charrin beobachtet und von M. Breymann von neuem wieder konstatiert wurde, nur sehr schwach toxisch ist. Indessen wird offenbar beim Filtrationsvorgang der schleimigen, fadenziehenden, alten Kulturen der größte Teil des gebildeten Toxins im Filter zurückgehalten. Wir müssen daher zum Schlusse kommen, daß die Giftwirkung der sterilisierten Pyocyaneusbouillonkulturen sich zusammensetzt zum größten Teil aus der Wirkung eines echten Toxins und daneben aus der Wirkung der ausgelaugten Endotoxine, da ja, wie bereits erwähnt ist, auch die toten Bakterienkörper, wenn auch nicht stark, so doch immerhin giftig wirken.

Charrin und Deprez untersuchten die fadenziehende Substanz in alten Bouillonkulturen des Bacillus pyocyaneus und stellten dieselbe als Mucin fest. In Soda aufgelöst war 0,15 g derselben tödlich pro Kilogramm Kaninchen.

Die speziell entzündungs- und eiterungserregende Substanz der Pyocyaneusbacillen, die Proteïne, wurden von Buchner im Tierversuch und auch am Menschen geprüft. Charrin versuchte weiterhin eine Trennung der in alten Pyocyaneusfiltraten vorhandenen toxischen Stoffe je nach ihrer Löslichkeit in Alkohol, indem er insbesondere den flüchtigen Substanzen in Pyocyaneuskulturen eine besondere Wirkung auf die vasodilatatorischen Zentren zuschreibt. Allgemeine Anerkennung hat diese Ansicht bisher nicht gefunden.

Pathogenität für Menschen.

Die Pathogenität des Bacillus pyocyaneus ist in früherer Zeit erheblich unterschätzt worden. Während anfangs dem Bacillus pyocyaneus nur eine untergeordnete Bedeutung für das Zustandekommen von Krankheiten zuerkannt wurde und er da, wo er gelegentlich nachgewiesen wurde, als Saprophyt oder Mischinfektionserreger angesprochen wurde, muß dieser Standpunkt heute dahin korrigiert werden, daß der Bacillus pyocyaneus sehr wohl imstande ist, primär sowohl lokale wie allgemeine Infektionen zu verursachen. Diese

Infektionen verlaufen je nach dem Sitze der Erkrankung in verschieden schwerer Weise. Die Allgemeininfektionen durch den Bacillus pyocyaneus dürften als durchaus nicht ungefährlich betrachtet werden und endigen häufig letal.

In historischer Hinsicht verdient besonderes Interesse die Ansicht von Schimmelbusch (1893), der wohl zum letzten Mal eingehend den Standpunkt vertreten hat, daß der Bacillus pyocyaneus durch Giftwirkung wohl lokale wie allgemeine Krankheitserscheinungen veranlassen kann, daß er aber nicht die Eigenschaften eines invasiven pathogenen Organismus besitzt. Zur weiteren Klärung der Frage trugen die Untersuchungen von Krannhals wesentlich bei. Die außerordentlich zahlreichen Beobachtungen kasuistischen Charakters waren als Gegenbeweismittel für die Schimmelbuschsche Ansicht häufig deswegen nicht verwertbar, weil der Bacillus pyocyaneus, wie schon erwähnt, als Saprophyt nicht nur auf der Haut, sondern auch im Darmkanal vorkommt und kurze Zeit nach Eintritt des Todes sich im Gewebe des Gesamtorganismus verbreitet. Aus diesem Grunde waren die gelegentlich der Sektionen konstatierten Pyocyaneus-Befunde im Blut und den Organen in einer großen Zahl der Fälle nicht brauchbar für die Entscheidung der Frage, ob der Bacillus pyocyaneus eine ätiologische Rolle für das Zustandekommen der Krankheit spielt.

Erst die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben durch Kulturversuche intra vitam und zum Teil auch durch die Anwendung der Agglutinationsreaktion diese Frage zu klären versucht. Schon v. Wassermann weist auf das Unzulängliche einer Reihe früherer Beobachtungen hin. Nach seiner Ansicht verdienen in dieser Richtung das geringste Interesse diejenigen Fälle, bei denen postmortal außer dem Bacillus pyocyaneus noch andere Bakterien, wie Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, nachgewiesen werden. Aber auch in denjenigen Fällen, in welchen der Bacillus pyocyaneus postmortal allein gefunden wurde, ist noch eine strenge Sichtung erforderlich; denn jeder bakteriologisch Erfahrene weiß, daß, wo Pyocyaneus vorhanden ist, dann auf den angelegten Kulturen ungemein leicht andere anspruchsvollere Mikroorganismen, wie Streptokokken, Pneumokokken, von dem Pyocyaneus überwuchert werden und sich daher dem Nachweis leicht entziehen. Wir müssen unter diesen Umständen verlangen, um in einem Falle wirklich den Bacillus pyocyaneus als ätiologische Ursache anzuerkennen, daß derselbe entweder intra vitam bei Innehaltung aller Kautelen aus Körperregionen gewonnen wird, die nicht mit der Luft kommunizieren, am beweiskräftigsten also durch Venaepunktion aus dem Blute oder aber, wenn es sich um Autopsien handelt, daß nicht nur allein der Pyocyaneus dann kulturell aus den Organen gewonnen wird, sondern daß die betreffenden Organe in Schnittpräparaten untersucht werden, und sich dann an dem Sitze der Bakterien entsprechende Reaktionen des Gewebes nachweisen lassen. Die Fälle, in denen einfach Pyocyaneusbacillen auf Schnitten nachgewiesen werden können, ohne daß sich eine Reaktion des Gewebes gleichzeitig dabei zeigt, müssen nach A. Wassermann unter die Rubrik der prägonalen sekundären Einwanderung des Bacillus pyocyaneus eingereiht werden.

Bei den Bemühungen, die Frage der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus zu klären, schenkte man eine besondere Aufmerksamkeit den Infektionen im Kindesalter, und hier war es Kossel, der als

erster durch bakteriologische Untersuchungen in einwandfreier Weise bewies, daß der Bacillus pyocyaneus für das Kindesalter als pathogener Mikroorganismus anzusprechen ist. Seiner Meinung, daß der Erreger des blauen Eiters für den Erwachsenen als ziemlich harmlos gelten muß, können wir nach dem heutigen Standpunkt unserer Kenntnisse nicht mehr beipflichten. —

Was nun das pathogene Verhalten des Bacillus pyocyaneus und seine Prädilektionsstellen angeht, so sind in allererster Linie die Erkrankungen des Ohres zu nennen, und zwar von diesen wieder an erster Stelle die Mittelohreiterung, denen sich die verschiedensten Komplikationen anschließen können (Mastoiditis, Otitis externa, Perichondritis, Abszesse, meningeale, septische und pyämische Infektionen). — Es erscheint unmöglich, auf die Publikationen auf diesem Gebiete im einzelnen einzugehen; es sei deswegen in dieser Frage auf die Angaben in der Literatur, insbesondere auf die Monographie von Voss: Der Bacillus pyocyaneus im Ohr (Berlin 1906, August Hirschwald), hingewiesen, in der Voss nicht nur eine übersichtliche Zusammenstellung der historisch wichtigsten Arbeiten gibt, sondern auch eine große Reihe eigener Beobachtungen über Ohrerkrankungen durch den Pyocyaneus und deren Komplikationen bis zur Allgemeininfektion mitteilt. Die Arbeit von Voss ist deswegen für die heutige Beurteilung der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus von großer Wichtigkeit, weil er, wie schon oben erwähnt, die ätiologische Bedeutung des Bacillus pyocyaneus eindeutig zu klären versucht. Nach seiner Ansicht spielt der Bacillus pyocyaneus bei vielen Ohrerkrankungen teils die Rolle eines Saprophyten, teils die Rolle eines pathogenen, den Erkrankunggrozeß verursachenden oder unterhaltenden Organismus. Der Beweis seiner Pathogenität muß 1. dadurch erbracht werden, daß der Bacillus pyocyaneus mikroskopisch und kulturell im Sekret oder den Gewebssäften in Reinkultur nachgewiesen wird, 2. daß der Erkrankungsprozeß ausgeheilt ist, sobald der Bacillus pyocyaneus vernichtet und seine Abtötung durch bakteriologische Untersuchungen einwandfrei festgestellt ist, 3. dadurch, daß das Blutserum der betreffenden Patienten Reinkulturen des Bacillus pyocyaneus in spezifischer Weise, d. h. also bei mindestens 1:50 Verdünnung, vollkommen agglutiniert. Voss teilt verschiedene Fälle von Allgemeininfektionen durch Pyocyaneus mit, die den oben erwähnten Kriterien standhalten.

Im Darmkanal bei fieberhaften Affektionen von Säuglingen fanden Bac. pyocyaneus Thiercellin, weiterhin Baginsky. Bei einer dysenterieartigen Epidemie von Erwachsenen konnte Lartigan Pyocyaneusbacillen sowohl in den Dejektionen wie auch in dem Wasser des von den Kranken benutzten Brunnens nachweisen. Babes[2] gewann aus Abszessen eines an septischer Nabelvenenentzündung gestorbenen Neugeborenen Pyocyaneusbacillen in Reinkulturen. Ehlers fand Pyocyaneus in hämorrhagischen Pusteln und im Herzblute 7 Stunden post mortem bei einem an Enteritis gestorbenen Kinde, H. Neumann in drei Fällen in den Organen und im Blute der Leichen von Kindern. Oettinger wies den Bac. pyocyaneus in hämorrhagischen Blasen der Haut bei einem Typhuskranken nach. Auch Karlinski konnte den betreffenden Bacillus in Hauteffloreszenzen bei einem Patienten, der an Sepsis litt, intra vitam nachweisen. Post mortem ergab der Milzsaft, das Blut und der Gewebssaft der vergrößerten Peyerschen Plaques Bac. pyocyaneus in Reinkultur. Krannhals, der außer 2 eigenen Beobachtungen 9 Fälle zusammenstellt, in denen eine Allgemeininfektion durch den Bac. pyocyaneus wahrscheinlich war, züchtete bei einem Manne, der an einem Influenzaempyem operiert worden war und 4 Wochen nachher akut an einer typhusähnlichen Infektion

schwer erkrankte und starb, aus der Pericardialflüssigkeit, dem Mediastinalciter und dem Milzsaft Pyocyaneusbacillen in Reinkultur. Er wies in der Milz die Pyocyaneusbacillen auch in Schnitten mikroskopisch nach. Es fanden sich ferner zahlreiche Hämorrhagien im Darme. H. C. ERNST konnte zum ersten Male durch Punktion eines Pericardialexsudates intra vitam den Pyocyaneusbacillus nachweisen. Allerdings fanden sich in dem betreffenden Exsudate neben dem Pyocyaneus noch Tuberkelbacillen, so daß also die ätiologische Bedeutung desselben für diese Erkrankung wohl kaum in Frage kommt. Indessen ist dieser Fall deshalb von Interesse, weil damit zum ersten Male gezeigt wurde, daß der Bac. pyocyaneus auch intra vitam innere Organe zu invadieren vermag. WILLIAM & CAMERON veröffentlichen die Krankengeschichten von zwei Säuglingen, die an einer septischen Infektion starben. Bei dem einen zeigte sich papulöser Ausschlag, bei dem anderen Hautblutungen und Otorrhöe. Sie fanden bei beiden in den Organen und im Blute den Bac. pyocyaneus. In dem einen Falle wurde die Schnittuntersuchung durchgeführt, und es zeigten sich die Kapillaren der Leber, Niere und Milz vollgefüllt mit Pyocyaneusbacillen. Die Organe zeigten an diesen Stellen als Reaktion die deutlichen Zeichen der parenchymatösen Degeneration. Die Autopsie war sehr kurz nach dem Tode gemacht worden. MANICATIDE berichtet über zwei Beobachtungen, die er für Allgemeininfektionen durch den Bac. pyocyaneus hielt. Bei dem einen Fall handelt es sich um ein ausgebreitetes bläschenförmiges und pustulöses Exanthem während der Rekonvaleszenz von Rachendiphtherie. MANICATIDE gibt in seiner Arbeit eine Uebersicht über die bis zum Jahre 1897 erschienenen Beobachtungen über pathogene Wirkung des Bac. pyocyaneus und kommt, abgesehen von seinen beiden Fällen, zu dem Schlusse, daß nur drei der veröffentlichten Fälle, nämlich je ein Fall von H. NEUMANN, KRANNHALS und KOSSEL, die Möglichkeit einer allgemeinen Infektion seitens des Bac. pyocyaneus beweisen. Außer diesen Beobachtungen von Veränderungen der Haut im Verlaufe von Pyocyaneusinfektionen beanspruchen die Feststellungen von HITSCHMANN & KREIBICH deswegen besonderes Interesse, weil sie dem Bac. pyocyaneus eine spezifische ätiologische Bedeutung für das Ekthyma gangraenosum zuerteilen. Während v. WASSERMANN sich ihrem Standpunkt nicht anschließt, beschreibt LEWANDOWSKY erneut einen ähnlichen Befund, den er für eine spezifische Infektionskrankheit der Haut, verursacht durch den Bac. pyocyaneus, hält und mit dem Ekthyma gangraenosum von HITSCHMANN & KREIBICH identifiziert, die ihrerseits die von ihnen beobachtete Affektion dem von HALLOPEAU beschriebenen Ekthyma terebrans infantum, dem Ekthyma cachecticorum NEUMANNS und der oben erwähnten Beobachtung von EHLERS gleichstellen. Weiter wurde der Pyocyaneus nachgewiesen bei einem Fall von eitriger Strumitis durch LANZ & LÜSCHER, sowie von BLUM bei einem Fall von Pyocyaneus-Endocarditis bei einem $2^1/_2$ Monate alten syphilitischen Kinde. Die Pyocyaneusbacillen wurden in diesem Fall im Blute, allerdings nur mikroskopisch, einen Tag ante mortem nachgewiesen, post mortem auch kulturell und in Schnitten. In Milz, Leber und Nieren fanden sie sich in Reinkultur, in Lunge und Darm mit anderen Bakterien gemischt. Auch in den frischen Effloreszenzen der Mitralklappe konnte auf Schnitten Pyocyaneus nebst Reaktion des Gewebes nachgewiesen werden. ESCHERICH teilt in einer an diese Publikation sich anknüpfenden Arbeit mit, daß diesem ersten Fall von Pyocyaneusinfektion auf seiner Säuglingsstation dann eine Reihe weiterer Erkrankungen folgte, bei denen Pyocyaneus aufgefunden werden konnte (einmal Abszeß mit Pyocyaneus, zweimal Pyocyaneus in Stühlen bei Gastroenteritis) und daß die Pyocyaneusinfektion in diesem Saale erst aufhörte, als die vollständige Räumung und Desinfektion desselben mit Formaldehyd durchgeführt war. Die Infektionsübertragung war dabei eine indirekte, indem die zweite Infektion sich erst mehrere Tage nach Abgang des ersten Kranken ereignete. Auch M. WASSERMANN berichtet über eine epidemieartig aufgetretene septische Nabelinfektion Neugeborener, als deren Ursache er den Bac. pyocyaneus konstatieren konnte. Es handelte sich im ganzen um 11 Fälle, als deren Todesursache im VIRCHOWschen Institute Sepsis, von den Aa. umbilicales ausgehend, konstatiert wurde. M. WASSERMANN konnte in den untersuchten Fällen mikroskopisch, kulturell wie besonders auch in Schnittpräparaten den Bac. pyocyaneus mit allen charakteristischen Merkmalen zeigen. Besonders wertvoll an dieser Arbeit ist der durch genaue histologische und bakteriologische Untersuchungen gelieferte Beweis der Reaktion im Gewebe um die Bacillen herum, der Verbreitung der Bacillen durch die Blutbahn und des ausschließlichen Vorhandenseins derselben in den primären und

metastatischen Herden. Auch der Fall Soltmanns, bei dem es sich um eine bei einem 13-jährigen, bis dahin ganz gesunden Knaben entstandene letal verlaufene Pneumonie handelte, bei welcher in autopsia Pyocyaneus nachgewiesen wurde, dürfte als beweisend für die ätiologische Rolle unseres Bacillus in diesem Falle anzusehen sein. Soltmann vermochte in Schnitten den Pyocyaneus in der Lunge, in der Magen- und Darmwand usw. nachzuweisen. Als beweisend sind noch zwei weitere Beobachtungen anzuführen, die eine von Finkelstein, der bei einem 3 Monate alten Kind mit hämorrhagischer Diathese 2 Tage ante mortem einen Kubikzentimeter Blut aus der Vene entnahm und züchtete. Die Kultur ergab Bac. pyocyaneus. Bei dem anderen Fall, der von Brill & Libmann mitgeteilt wurde, gelang es ebenfalls bereits intra vitam den Bac. pyocyaneus im Blute zu konstatieren, und zwar handelt es sich dabei um einen Erwachsenen. Der Patient war 23 Jahre alt und litt an einer Staphylokokkensepsis, welche sich besserte. Daran schloß sich dann von neuem ein schweres septisches Krankheitsbild an mit bronzefarbener Veränderung der Haut. Es wurde durch Venaepunctio eine Blutkultur mit 6 ccm Blut angelegt 2 Tage vor dem Tode, welche den Bac. pyocyaneus ergab. Bei der Obduktion wurde in Leber, Milz und Nieren Bac. pyocyaneus in Reinkultur gefunden; auf Schnitten zeigten sich die Kapillaren vollgepfropft mit Bac. pyocyaneus, so daß es sich also in diesem Falle um eine sichere, während des Lebens nachgewiesene allgemeine Pyocyaneusinfektion handelte. — Kühn berichtet über einen Fall von Pyocyaneussepsis, der in drei Wochen tödlich verlief, ebenso de la Camp, bei dem der Bac. pyocyaneus sowohl in den hämorrhagischen Hautpusteln und dem Gewebe eines exzidierten Unterschenkelgeschwüres, wie in den hämorrhagischen Pusteln des äußeren Gehörganges und schließlich bei der Sektion im Herzblut in Reinkultur nachgewiesen wurde, während allerdings an den Mitralklappen und der Milz auch vereinzelt Staphylokokken nachweisbar waren. Der Fall verlief überaus chronisch mit dem Auftreten einer hämorrhagischen Diathese und endete erst nach $1^1/_2$ Jahren letal. Ueber 9 Fälle von Pyocyaneusinfektionen konnte Perkins berichten, darunter solche von puerperaler Septikämie, Peritonitis und Orchitis. Erwähnt sei noch der Befund von Rolly, bei dem es sich um eine Pyocyaneusinfektion beim Erwachsenen handelt, und zwar um eine Meningitis mit allgemeiner Sepsis. Schon Berka beschrieb einen Fall von Meningitis durch Pyocyaneus, einen Befund, der im Anschluß an Ohrerkrankungen wiederholt erhoben worden ist, so z. B. von Lenhartz. Von Horder wird ein Fall von Pyocyaneuspyämie nach Otitis media mitgeteilt. Sekundäre multiple Hirnabszesse nach einem Sphenoidalabszeß im Anschluß an eine Otitis media beobachtete Wakefield. Ghon beobachtete im ganzen 7 Fälle von Infektionen der Hirnhäute durch den Bac. pyocyaneus in Reinkultur, davon betrafen 5 Kinder und 3 Erwachsene. (Mitgeteilt von Schlagenhaufer.) Einen weiteren Fall von Allgemeininfektion durch Pyocyaneusbacillen und kompliziert mit Lokalisation an den Krampfadern der Vena saphena bei einer jugendlichen, vorher durchaus gesunden Person beschreibt Sudeck. Während die Allgemeininfektion nach den Angaben von E. Fraenkel bei akutem Verlauf meist zum Tode führt, betrifft der erwähnte Fall von Sudeck eine auf der Höhe des Lebens stehende Person von 34 Jahren, die nach 16 Wochen geheilt entlassen werden konnte. Hübener berichtet über einen letal endenden Fall, und zwar handelt es sich um einen Soldaten, der nach einem Krankheitsverlauf von 3 Wochen unter dem typischen Befunde einer reinen Pyocyaneussepsis und eines Pyocyaneusabszesses am Kreuz- und Darmbein zugrunde ging. Während des Krankheitsverlaufes, der im übrigen das Bild eines Typhus abdominalis darbot, wurden dreimal Blutproben entnommen und Pyocyaneus in Reinkultur gezüchtet. Eine vierte Blutentnahme in der Agone 14 Stunden ante mortem ergab auch Staphylokokken. „Hätte nur diese eine Blutuntersuchung stattgefunden, so würde jedermann fraglos die Staphylokokken als die Erreger der Krankheit angesprochen und die Pyocyaneusbacillen als in der Agone sekundär eingewanderte Keime aufgefaßt haben.“ (Hübener). Von besonderem Interesse ist noch das Auftreten einer Pyocyaneuspyämie im Anschluß an die Operation einer Coxitis tuberculosa, die nach Groves durch 5malige Injektion von abgetöteten Pyocyaneusbacillen, von 40 Millionen bis 100 Millionen ansteigend, zur Heilung kam.

Bemerkenswert durch die besonderen Umstände ist die Entstehung einiger Pyocyaneusinfektionen im Anschluß an Injektionen zum Zwecke der Lumbalanästhesie, über die Schlagenhaufer berichtet. Wenngleich hierbei die Infektion auf ein mit Pyocyaneuskeimen infiziertes Anästhetikum zurückzuführen

war, das in den Cerebrospinalkanal injiziert wurde und so im ganzen bei neun Krankheitsfällen 3 Todesfälle verursachte, diese Erkrankungen also gleichsam durch künstliche Impfung zustande kamen, so ist doch durch diese Fälle gerade die Pathogenität des Bacillus pyocyaneus belegt. — Einen wegen seiner hohen Agglutinationsreaktion interessanten Fall der Pyocyaneusinfektion der Harnröhre schildert Klieneberger.

Auch für die Erkrankungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde hat der Pyocyaneus eine ätiologische Bedeutung. Er ist in einzelnen Fällen beobachtet bei Erkrankungen der Conjunctiva, Cornea, Hypopyonkeratitis (Sattler, Mauersberg), Dacryocystitis. Eine eingehende Uebersicht und Literaturangaben über die bisherigen Beobachtungen finden sich bei Verderame.

Bemerkenswert ist das Vorkommen des Bac. pyocyaneus in den Tropen bei gleichzeitiger Filarieninfektion. Für seine Uebertragung sollen viele Insekten eine Rolle spielen (Minett). —

Eines der bemerkenswertesten Symptome bei der Pyocyaneusinfektion ist, wie schon bei verschiedenen Fällen hervorgehoben worden ist, die Neigung zu Hämorrhagien. Sowohl bei Säuglingen wie bei Erwachsenen finden wir in dieser Richtung Beobachtungen bei Neumann, Kranhals, Finkelstein, de la Camp. Hämorrhagische Symptome von seiten der Haut konstatieren Charrin, Oettinger, Fraenkel, Tetges und Bichelonel. Hämorrhagische Pneumonien beschrieben Wassermann, Soltmann; hämorrhagische Enteritiden Blum, Escherich, Baginsky. Gelegentlich sind auch Infarkte der Nieren konstatiert (Fraenkel, Wassermann). Bei den zitierten 8 Fällen von Meningitis berichtet Schlagenhaufer über zwei mit ausgesprochenen hämorrhagischen Exsudat. Daß hierbei dem Bac. pyocyaneus und seinen Stoffwechselprodukten eine schädigende Wirkung auf die Gefäßwandungen zukommt, wie dies schon Fraenkel beschreibt, ist wohl außer Zweifel.

Es ist verständlich, daß die lokalen Infektionen durch den Bac. pyocyaneus ein allgemeines Charakteristikum, abgesehen von bakteriologischen Befunden, nicht besitzen, dagegen ist das Gesamtbild der Allgemeininfektion durch den Bac. pyocyaneus ein fast typisches. Es äußerst sich als: Fieber bis zu 40°, Dyspnoë, starker Durchfall mit öfterem Erbrechen, ein allgemein typhöser Zustand, rascher Kräftezerfall mit Eintritt von Hypothermie, dabei besteht oft krampfhafte Steifheit der Extremitäten, Schmerzen und Zuckungen in den Muskeln. Milz und Leber sind zumeist vergrößert, im Urin findet sich Albumen. Besonders charakteristisch ist die Neigung zu Hämorrhagien in die Haut und die inneren Organe. Die Hämorrhagien zeichnen sich durch ihre Massenhaftigkeit aus, schon leichtes Reiben der Haut kann Hämorrhagien erzeugen. Dabei kann die Haut ein kupfer- oder bronzefarbenes Kolorit annehmen. Die Krankheit hat bei akutem Verlauf eine ungünstige Prognose.

Aus alledem ergibt sich: der Bac. pyocyaneus ist ein für den Menschen pathogener Mikroorganismus, der primär sowohl lokale Erkrankungen wie allgemeine Infektionen verursachen kann.

Immunität.

Die Tatsache, daß der Bacillus pyocyaneus nur relativ selten zu schweren infektiösen Prozessen Veranlassung gibt, bringt es mit sich, daß auch die künstliche Immunität gegenüber diesem Mikroorganismus vorläufig keine praktische Bedeutung erlangen konnte. Immerhin aber mehren sich, seitdem wir die verfeinerten Mittel der bakteriologisch-serologischen Untersuchungstechnik anwenden, die Fälle, in

denen der Bacillus pyocyaneus als die Ursache selbst letal verlaufener Infektionsprozesse nachgewiesen wurde, so sehr, daß der Versuch einer spezifischen Behandlung derartiger Krankheitsfälle wohl berechtigt wäre. Dies ist um so mehr der Fall, als, wie wir sehen werden, der Bacillus pyocyaneus zu den wenigen Bakterienarten gehört, gegenüber denen wir antitoxische Substanzen im Serum der künstlich immunisierten Tiere erzielen können. Es wären deshalb die Heilversuche einer Serumtherapie gegenüber Pyocyaneusinfektionen als aussichtsvolle zu bezeichnen. —

Der erste, der in größerem Umfange Tiere künstlich gegen Bacillus pyocyaneus immunisierte, war Charrin. Derselbe immunisierte mittels lebender und abgetöteter Kulturen Kaninchen und Meerschweinchen aktiv. Genauere Untersuchungen über die Immunitätsverhältnisse bei Bacillus pyocyaneus stellte alsdann v. Wassermann an. Aus seinen Untersuchungen ergibt sich, daß man gegenüber dem Bacillus pyocyaneus einerseits ein Immunserum erzielen kann, das rein bakterizid ist, d. h. nur die lebenden Pyocyaneusbacillen zur Auflösung bringt, und andererseits ein Serum, das zugleich bakterizid und antitoxisch wirkt. Wie bereits im Kapitel „Pathogenität für Tiere" ausgeführt ist, gehört dieser Mikroorganismus zu denjenigen Bakterien, welche, wenn auch in geringen Mengen, ein echtes, lösliches Toxin in ihren Kulturen absondern. Die Art des Immunserums, ob rein bakterizid oder gleichzeitig bakterizid und antitoxisch, hängt davon ab, in welcher Art und Weise die serumliefernden Tiere vorbehandelt werden.

Injiziert man den Tieren, z. B. Ziegen, ausschließlich steigende Mengen von lebenden Kulturen, so erhält man ein rein bakterizides Serum. Injiziert man dagegen alte abgetötete toxinhaltige Bouillonkulturen, sei es filtriert oder unfiltriert, so erzielt man neben den bakteriziden noch antitoxische Substanzen im Serum. Ein solches Serum neutralisiert dann bei der Mischung mit dem Pyocyaneustoxin dieses letztere und schützt Tiere gegen das Gift. Die Technik der Immunisierung von größeren Tieren (Ziegen) gegenüber Pyocyaneusgift erfordert eine gewisse Vorsicht. Der Bac. pyocyaneus und besonders dessen Toxin wirken stark abmagernd auf die Tiere, so daß dieselben leicht marantisch zugrunde gehen. Die Dosen, mit denen man bei den Giftinjektionen beginnt, richten sich nach der Stärke des Toxins, die man am besten am Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektionen austitriert. Das Pyocyaneustoxin ist niemals annähernd so stark, wie beispielsweise das Diphtherie- oder Tetanustoxin. Es ist schon ein gutes Pyocyaneustoxin, das in der Menge von 0,5 ccm intraperitoneal ein Meerschweinchen akut tötet. Man beginnt bei einer Ziege zwecks Immunisierung etwa mit der Hälfte der Dosis letalis für Meerschweinchen, also ca. 0,2 ccm subkutan, daran schließt sich eine lokale Infiltration und Temperaturerhöhung bis etwa über 39°. Diese Reaktion läßt man ablaufen, verdoppelt die nächste Dose und steigt in dieser Weise an. Man kann Ziegen bis 250 ccm Pyocyaneusgift geben. Die antitoxische Kraft des Serums, die man auf diese Weise erzielt, ist sehr deutlich ausgeprägt. 0,3—0,5 ccm Serum neutralisieren die für das Meerschweinchen 10-fach tödliche Dose Gift.

Dem Gesetz der Multipla folgt das Pyocyaneusantitoxin nicht. Es ist also nicht möglich, etwa mit der 20-fach größeren Dose Serum nun auch die 20-fach größere Dose Toxins zu neutralisieren. Dies rührt offenbar daher, daß neben dem löslichen echten Pyocyaneustoxin in den Kulturen stets noch sekundäre, aus den Bakterienkörpern ausgelaugte Endotoxine vorhanden sind, wie wir dies bei Cholera und Typhus finden. Gegen diese Endotoxine läßt sich indessen der Organismus nicht immunisieren, so daß auch kein Serum gegen dieselben existiert. Aus diesem Grunde lassen sich also nur solche Dosen Pyocyaneus-

toxin durch das Antitoxin neutralisieren, in denen noch nicht die tödliche Dose Endotoxin neben dem echten Toxin vorhanden ist. Neben dem Antitoxin besitzt nun das Serum einer Ziege, das mit Kulturfiltrat oder abgetöteten flüssigen Kulturen von Pyocyaneus immunisiert ist, stets auch noch spezifisch bakterizide Substanzen. Ein solches antitoxisches Serum schützt also Meerschweinchen auch gegen die Infektion mit lebenden Pyocyaneusbacillen. Der Mechanismus bei dieser bakteriziden Wirkung des Pyocyaneusserums ist der gleiche wie bei den übrigen bakteriziden Seris, wie man sich bei Meerschweinchen durch die Entnahme von Bauchhöhlenexsudat mittelst Kapillaren leicht überzeugen kann. — Allerdings geht die Auflösung der Pyocyaneusbacillen im Peritoneum der Meerschweinchen langsamer vor sich als diejenige der Typhusbacillen und besonders der Choleravibrionen unter dem Einflusse ihres Immunserums. Auch in den Fällen, in welchen das Tier infolge des Immunserums am Leben bleibt, kann man noch nach 4—5 Stunden einzelne lebende Pyocyaneusbacillen im Peritoneum nachweisen. Das Pfeiffersche Phänomen verläuft also bei der Pyocyaneusinfektion langsamer als bei den genannten Infektionskrankheiten. Daneben macht sich gewöhnlich eine weit stärkere Leukocytose im Peritoneum geltend als bei Cholera und Typhus. —

Immunisiert man das blutliefernde Tier statt mit Pyocyaneustoxin ausschließlich nur mit lebenden Pyocyaneusbacillenleibern, also frisch gewachsenen Agarkulturen, so erhält man im Serum nur spezifisch bakterizide Kräfte gegenüber der Infektion mit lebenden Pyocyaneusbacillen, aber kein Antitoxin gegenüber dem Pyocyaneustoxin. Die Immunisierung mit lebenden Kulturen kann man intravenös oder subkutan vornehmen.

Im letzten Falle beginnt man, sofern es sich um eine virulente Pyocyaneuskultur handelt, mit $^1/_{10}$ Normalöse einer 24-stündigen Agarkultur, die in Bouillon aufgeschwemmt wird. Man steigt allmählich an bis zu ca. 16—20 Massenkulturen in Kolleschen Schalen. Auch hier muß die Steigerung sehr vorsichtig vorgenommen, der Ablauf der Reaktion und das Gewicht des Tieres sehr genau kontrolliert werden. Anderenfalls ist man bei der Steigerung sehr leicht unliebsamen Ueberraschungen ausgesetzt, indem die Tiere plötzlich zugrunde gehen. Das bakterizide Serum kann in seinem Wirkungswert sehr hoch getrieben werden. Es ist unschwer, Sera zu erzielen, die in der Menge von 1 mg und weniger ein Meerschweinchen gegen $^1/_2$ oder 1 Oese lebender virulenter Pyocyaneuskultur schützen. Zur Austitrierung des bakteriziden Wertes verfährt man derart, daß man mit abgestuften Serumverdünnungen, die man in Bouillon anlegt, je nach der Virulenz der Kultur 1 oder $^1/_2$ Oese lebender 24-stündiger Pyocyaneuskultur im Reagenzglas mischt, fein aufschwemmt und nun die Mischung einem Meerschweinchen intraperitoneal gibt. — Mittels Kapillaren überzeugt man sich von dem Eintritt der Auflösung der Pyocyaneusbacillen im Peritonealexsudate.

Ghéorgiewski ist der Ansicht, die bakterizide Wirkung des Pyocyaneusimmunserums beruhe hauptsächlich darauf, daß dasselbe die Leukocyten stimuliert. Nach diesem Autor besteht der Mechanismus der Immunität gegenüber Pyocyaneusinfektion vor allem in der Phagocytose unter dem Einflusse des Immunserums. Charrin & Roger geben an, daß der Pyocyaneus im Serum vaccinierter Tiere wesentlich schwächer wächst als im Normalserum. Nach den Untersuchungen Wassermanns zeigt das Pyocyaneusimmunserum indessen keine größere abtötende Kraft gegenüber Pyocyaneusbacillen wie das betreffende normale Serum. P. Th. Müller konnte dies bestätigen. Er gibt indessen an, daß entsprechend der Angabe von Emmerich & Löw[1] frisch entnommenes Pyocyaneusimmunserum unter anaëroben Verhältnissen in vitro Pyocyaneusbacillen stärker abtötet als normales Serum. Versuche über die bakterizide Wirksamkeit der Normalsera verschiedener Tierarten hat Brau angestellt. Er fand, daß die bakterizide Kraft beim Menschen am größten, beim

Kaninchen am kleinsten ist, und daß dazwischen Hund, Meerschweinchen, Pferd, Kuh, in der angeführten Reihenfolge stehen.

Was die aktive Immunisierung gegen Bac. pyocyaneus angeht, so gelingt dieselbe bei Tieren sehr leicht. Bei Meerschweinchen und Kaninchen genügt die einmalige Injektion einer reaktionsauslösenden Dosis von Pyocyaneustoxin oder Pyocyaneuskultur, um innerhalb 7 Tagen kritisch den Zustand der Immunität gegenüber der tödlichen Menge lebender Kultur eintreten zu lassen. Ueber einen therapeutischen Versuch der aktiven Immunisierung beim Menschen mittels Vaccine berichtet Groves. Er erzielte bei einer schweren Pyocyaneus-Pyämie durch 5malige Injektion von abgetöteten Pyocyaneusbacillen einen deutlichen Erfolg, schon nach der zweiten Injektion ging das Fieber zurück.

Agglutination.

Neben den Ambozeptoren finden sich im bakteriziden Immunserum nach Analogie bei anderen Infektionserregern auch spezifische Agglutinine gegenüber Bacillus pyocyaneus. Schon das normale Serum der meisten Tiere agglutiniert Pyocyaneusbacillen, meist allerdings nur in einer Verdünnung von 1:20. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit lebenden Pyocyaneuskulturen ist es ein leichtes, Sera zu erzielen, die in einer Verdünnung von über 1:1000 Pyocyaneusbacillen agglutinieren. Auf Grund der Beobachtungen von Klieneberger[1] und Jacobsthal[1] lassen sich die verschiedenen Pyocyaneusstämme nach ihrem agglutininogenen Verhalten keineswegs zu einer einheitlichen Gruppe vereinigen. Die mit den einzelnen Stämmen erzeugten Sera verhalten sich zum Teil ganz verschieden, indem sie teils auch die meisten anderen Pyocyaneusstämme agglutinieren, teilweise aber nur den Stamm der Vorbehandlung. Wie wenig scharf die Pyocyaneusgruppe sich agglutinatorisch abgrenzen läßt, geht daraus hervor, daß einzelne der von Jacobsthal[2] hergestellten Pyocyaneussera auch Bacterium fluorescens non liquefaciens stark agglutinierten. Neben der Agglutination zeigt ein solches Serum entsprechend den Verhältnissen bei anderen Bakterienarten auch den Vorgang der Krausschen Präzipitinbildung bei Mischen des Serums mit alten Kulturfiltraten (Wassermann). Praktische Anwendung hat die Agglutinationsreaktion zum Zwecke der Diagnose bei Pyocyaneusinfektionen des Menschen bisher nur wenig gefunden.

Escherich war der erste, der 1899 in zwei Fällen von vermeintlicher Pyocyaneusallgemeininfektion, die allerdings Eisenberg weder auf Grund der klinischen Symptome noch nach dem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung als solche anerkennen will, den Nachweis einer spezifischen Agglutination versuchte, aber mit negativem Erfolge.

Achard, Loeper und Grênet beobachteten zum ersten Male in 3 Fällen positive Reaktion, und zwar in einem Falle von Infektion nach Hämothorax Agglutination 1:40, bei einer Mischinfektion nach Pneumokokkenpleuritis Agglutination 1:100 und bei der Wundinfektion einer Quetschwunde 1:100. In drei anderen daraufhin untersuchten Fällen, in denen sich der Pyocyaneus im Wundsekret vorfand, fiel die Reaktion negativ aus. Da Kontrolluntersuchungen mit Normalserum meist negatives Resultat ergaben, und nur in einem Fall eine Agglutination 1:10 festgestellt wurde, wollen die Autoren die Verdünnung 1:30 als untere Grenze für die spezifische Reaktion annehmen. Eisenberg beobachtete bei einer Pyocyaneusinfektion nach einer Unterschenkelverletzung, daß der eigene Pyocyaneusstamm nicht agglutiniert wurde, dagegen 2 Laboratoriums-

stämme bis 1:100, ein Bac. fluorescens liquefaciens sogar noch darüber hinaus bis zur Verdünnung 1:200. KLIENEBERGER[1] stellte bei einer Pyocyaneusinfektion der Harnwege den außerordentlich hohen Agglutinationstiter 1:40000 gegenüber dem eigenen Stamm fest, fremde Stämme wurden fast ebensoweit oder überhaupt nicht agglutiniert, ohne daß etwa kulturelle Unterschiede für das verschiedene Verhalten angeführt werden konnten. LEWANDOWSKY teilt einen Fall von ulzeröser Hautaffektion mit, bei dem die Agglutination des eigenen Stammes während der Erkrankung bis zur Verdünnung 1:600 und 4 Wochen nach der Heilung noch bis 1:400 reichte. Kontrollsera agglutinierten nur in der Verdünnung 1:20. Umfangreiche Agglutinationsversuche teilt VOSS in seiner Monographie: „Der Bac. pyocyaneus im Ohr" mit. Die Agglutinationsprüfung erfolgte auf mikroskopischem Wege im hängenden Tropfen. VOSS stellte fest, daß die Sera normaler, nicht pyocyaneusinfizierter Individuen noch in der Verdünnung 1:30 deutliche Agglutinationserscheinungen aufweisen können. Als spezifische Agglutinationsgrenze eines pathogenen Pyocyaneus will er daher erst die Verdünnung 1:50 gelten lassen. Im einzelnen konnte er bei seinen 7 Fällen, die serodiagnostisch untersucht wurden, einen wechselnden Agglutinationstiter feststellen. Als höchster Agglutinationswert wurde 1:150 beobachtet, fremde Stämme wurden meist wesentlich niedriger beeinflußt als der eigene Stamm. VOSS sieht in dem Auftreten eines höheren Agglutinationswertes den Beweis der invasiven Eigenschaften des betreffenden Stammes. Weiter berichtet HIRSCHBERG über Agglutination bei einer durch Pyocyaneusinfektion verursachten Orchitis. Zwei Tage nach Inzision der Orchitis fiel die Reaktion negativ aus, in der Rekonvaleszenz war noch in der Verdünnung 1:1000 positive Reaktion zu beobachten. In einer zweiten Arbeit kommt KLIENEBERGER[2] noch einmal auf den Unterschied zwischen Pyocyaneus*infektion* und Pyocyaneus*saprophytie* zurück. In 2 zur Beobachtung kommenden Fällen von Infektion einer Empyemhöhle mit Bac. pyocyaneus schloß sich an das Auftreten der Pyocyaneusbacillen in dem Wundhöhleneiter Fieber an, das eine bzw. längere Wochen hindurch anhielt. In diesen beiden Fällen wurde der eigene Stamm bis 1:2500 agglutiniert, ebenso ein früher isolierter pathogener Pyocyaneusstamm. Im Gegensatz dazu fehlte in einem 3. nicht fiebernden Fall jegliche aus dem Verhalten des Blutserums zu entnehmende Immunitätsreaktion. Agglutination war nur bis zur Verdünnung 1:40 festzustellen. SCHLAGENHAUFER beobachtete 5 Fälle von Pyocyaneusinfektion, die unter dem Bilde einer Meningitis verliefen und die alle auf dieselbe Infektionsquelle zurückzuführen waren. Von den drei tödlich verlaufenden Fällen agglutinierte beim letzten das Serum am 22. Krankheitstag den eigenen Stamm in der Verdünnung 1:50, die Stämme der beiden anderen Fälle 1:30, bzw. 1:50. In dem einen der beiden in Genesung ausgehenden Fälle wurden $4^1/_2$ Monate ncah der Infektion sämtliche während der Epidemie isolierten Pyocyaneusstämme bis 1:1000 agglutiniert. In dem zweiten in Genesung übergegangenen Fall agglutinierte das Serum zunächst am 23. Krankheitstag den einen der Stämme in einer Verdünnung 1:400, am 46. Tage wurden die aus der Epidemie herrührenden Stämme nur bis 1:30 agglutiniert, während am 65. Krankheitstage wieder 5 Pyocyaneusstämme gleichmäßig bis zur Verdünnung 1:500 agglutiniert wurden. Kontrollproben mit Seren Gesunder und an anderen Infektionskrankheiten leidender Patienten ergaben nur in einem Fall eine Agglutination in der Verdünnung 1:30. —

Ueberblickt man die Ergebnisse der einzelnen Autoren, so fällt zunächst auf, daß die Spezifität der Reaktion eine gewisse Einschränkung schon dadurch erleidet, daß die Agglutination in vielen Fällen nur mit dem betr. Stamm, der die Infektion verursacht hat, zustande kommt, daß andererseits aber zuweilen nahestehende Mikroorganismen wie der Bac. fluorescens liquefaciens mitagglutiniert werden, unter Umständen sogar weiter als der eigene Pyocyaneusstamm. Da Normalserum häufig noch in der Verdünnung 1:40 agglutinierend wirkt, kann als spezifische Agglutinationsgrenze erst die Verdünnung 1:50 angesehen werden. Der Ausfall der Agglutination kann bei wiederholter Ausführung der Reaktion zum Teil widersprechende Resultate ergeben, es empfiehlt sich daher, das betr. Serum mehrere Male zu prüfen (SCHLAGENHAUFER). Da bei der mikroskopischen Prüfung im hängenden Tropfen Irrtümer unterlaufen können, ist die Aus-

führung der Reaktion stets makroskopisch vorzunehmen. Daß Pyocyaneusinfektionen neben ihren bestimmten klinischen Erscheinungen (Fieber, Allgemeinwirkungen) stets auch Pyocyaneusimmunität d. h. -agglutination zur Folge haben, kann auf Grund der bisherigen Erfahrungen nicht als erwiesen gelten. Ebensowenig kann der Annahme von Voss und Klieneberger[2], daß bei Pyocyaneusinfektionen auf Grund einer vorhandenen oder fehlenden Agglutination für den Bacillus pyocyaneus ein Rückschluß auf Infektion bzw. Saprophytie möglich ist, zugestimmt werden. Als erschwerend für die praktisch-diagnostische Verwertbarkeit der Reaktion kommt in Betracht, daß in jedem Fall die Isolierung des betr. Infektionserregers erforderlich sein wird, und daß außerdem die Reaktion häufig erst nach Ablauf der Krankheit quantitativ deutlich meßbar wird. Auf jeden Fall spielt die Agglutinationsreaktion für die Diagnose einer Pyocyaneusallgemeininfektion bzw. -saprophytie keine entscheidende Rolle, nur bei positivem Ausfall wird sie als Beweisargument mit verwertet werden können. —

Im Anschluß hieran, zwar nicht als Immunitätsreaktion hierher gehörend, aber als ein Hilfsmittel, das in analoger Weise wie das agglutinierende Serum zur Differentialdiagnostik und Identifizierung von Bakterien verwertet werden kann, ist die Säureagglutination nach L. Michaelis zu erwähnen. Die zuerst bei Typhusbacillen von Michaelis festgestellte Tatsache, daß in einer Bakterienaufschwemmung, ähnlich wie sie bei der Widalschen Reaktion verwendet wird, durch Zufügen einer schwach dissoziierten organischen Säure bei einer bestimmten Aziditätsstufe, ausgedrückt als Wasserstoffionenkonzentration, Agglutination eintritt, hat durch die Untersuchung von Beniasch eine Erweiterung dahin gefunden, daß die meisten Bakterien ein spezifisches Agglutinationsoptimum haben. Das von Beniasch für den Bac. pyocyaneus angegebene [H·]-Optimum von $2{,}76 \cdot 10^{-4}$ konnte Jacobsthal bei einer Nachprüfung bestätigen, ebenso die Tatsache, daß einzelne Pyocyaneusstämme überhaupt nicht agglutiniert werden. Abweichend von Beniasch fand er aber, daß es auch Stämme gibt, bei denen schon bei wesentlich niedrigerer [H.]-Konzentration die Agglutination eintritt.

Literatur.

Achard, Loeper & Grênet, Compt. rend. de la soc. de biol., T. 54, 1274, **1902**.
d'Agata, Ann. de l'Inst. Pasteur. **1910**, p. 330.
Arens, Wochenschr. f. Ther. u. Hyg. d. Aug., 13. Jahrg., Nr. 1, **1909**, und ebd., 14. Jahrg., Nr. 40, **1911**.
Arnaud & Charrin, Compt. rend., T. 112, 755, **1891**.
Babes, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1889**.
Babes, Bakteriolog. Untersuch. üb. septische Prozesse im Kindesalter. Leipzig **1889**.
Bacot, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 52, 391, **1912**.
Baginsky, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 22, **1897**.
Beniasch, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 12, 268, **1912**.
[1] v. Bergmann, Zeitschr. f. Chir., Bd. 1, **1872**.
[2] — zit. nach Schimmelbusch, Ueber grünen Eiter. Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 62, S. 314, **1893**.
Berka, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 11.
v. Birch-Hirschfeld, Lehrb. d. allgem. pathol. Anat., **1886**, S. 434.
Bitter, Breslau **1891**; ref. Baumgartens Jahresber., **1891**, S. 506.
Blagovestchensky, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1890**, S. 689.
Blum, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 113, **1899**.
Boland, ebd., Bd. 25.
Bouchard, Compt. rend. de la soc. de biol., T. 1, 714, **1889**.
Brau, ebd., T. 61, **1906**.
Braun, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 442.
Breymann, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Brill & Libmann, American Journal of the med. Scienc., **1899**.
Bronner, Ophthalmol. Soc., **1910**; ref. Klin.-therap. Wochenschr., **1910**, S. 668.

Buchner, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
Bulloch & Hunter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**.
Bürgers, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 70, 119, **1911**.
Cadet de Gassicourt, Dictionnaire des scienc. méd., **1813**.
de la Camp, Charité-Ann., 28. Jahrg., S. 92, **1904**.
[1] Charrin, La maladie pyocyanique, **1889**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, **1897**.
Charrin & Deprez, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**.
Charrin & Roger, ebd., **1889**, Nr. 37.
Christomanos, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 258, **1901**.
Danielewicz, Diss. Bonn, **1908**.
Dietrich, Arb. a. d. Tübing. pathol. Inst., **1901**.
Döllken, Privatmitteilung.
Dorset, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 217.
Ehlers, Hospital Tidende. Kopenhagen **1890**.
[1] Eijkman, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 22, **1901**.
[2] — ebd., Bd. 35, 1, **1903**.
[3] — ebd., Bd. 29, 848, **1901**.
Eisenberg, ebd., Bd. 34, 739, **1903**.
[1] Elschnig, Centralbl. f. d. ges. Ther., **1909**, S. 597.
[2] — Wochenschr. f. Ther. u. Hyg. d. Aug., 14. Jahrg., S. 321, **1911**.
Emmerich, Naturf.-Vers. Berlin **1886**.
[1] Emmerich & Löw, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 31, **1899**.
[2] — — ebd., Bd. 36, 9, **1901**.
Emmerich, Löw & Korschun, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1, **1902**.
Emmerich & Saida, ebd., Bd. 27, 776, **1900**.
Ernst, H. C., Americ. journ. of the med. scienc., **1893**.
Ernst, P., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 2, **1887**.
Fackenheim, Ther. Monatsh., **1908**, S. 385.
Faltin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 6, **1908**.
[1] Fermi, Arch. f. Hyg., Bd. 10, **1890**, und Centralbl. f. Bakt., Bd. 10.
[2] — ebd., Bd. 52, 258, **1909**.
Finkelstein, Charité-Ann., **1896**, und Centralbl. f. Bakt., **1899**.
Fordos, Acad. des sciences, **1860**.
Fortineau, Rev. Vétérin., **1910**, p. 492; Ann. de l'Inst. Pasteur, **1910**, p. 955.
Fraenkel, E., Virch. Arch., Bd. 183, 403, **1906**.
Franzen & Löhmann Zeitschr. f. physiol. Chem., Nov. **1909**.
Freudenreich, Ann. de micrographie, **1889**.
[1] Fukuhara, Arch. f. Hyg., Bd. 71, 387, **1909**.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 9, 77, **1911**.
Gazzetti, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, 588, **1911**.
[1] Gessard, Thèse de Paris, **1882**, Nr. 248, u. Compt. rend. de l'Acad., T. 94, 677, **1882**.
[2] — Sem. méd., **1890**.
[3] — Ann. de l'Inst. Pasteur, **1890**.
[4] — ebd., **1891**.
Ghéorghiewski, ebd., T. 13.
Gorbunow, Wratschebnaja Gazeta, 7. Jahrg., S. 4, **1910**.
Gross & Ban, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 4.
Grosz & Kraus, Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 45, **1898**.
Groves, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 985.
Guttmann, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 25.
Heilborn, Wochenschr. f. Ther. u. Hyg. d. Aug., 12. Jahrg., **1909**, Nr. 25.
Hirschberg, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 43.
Hitschmann & Kreibich, Wien. klin. Wochenschr., **1897**, und Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **1900**.
Honl & Bukowsky, Abhandl. d. b. Kaiser Franz Joseph-Akad., Kl. II, 8. Jahrg., Nr. 2, **1899**; Wien. klin. Rundschau, **1900**, Nr. 5.
Horder, Trans. pathol. soc. of London, Vol. 55, p. 141.
Hübener, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 803.
Huber, Münch. med. Wochenschr., **1909**. S. 1289.
Imhofer, Prag. med. Wochenschr., Bd. 35, 83, **1910**.
Imre, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 12, 65, **1911**.
[1] Jacobsthal, Biol. Abt. ärztl. Verein. Hamburg, 20. Febr. **1912**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 1247.
[2] — Privatmitteilung.
Jehle, Jahrb. f. Kinderheilk., **1906**, S. 716, und Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 1.

Jordan, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, 274, **1903**.
Kämmerer, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 11, 235, **1911**.
Karlinski, Prag. med. Wochenschr., **1891**, S. 231.
[1] Klieneberger, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1330.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, 686. **1908**.
Klimoff, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 37, 120, **1901**.
Koslowsky, Praktitscheskij Wratsch, **1908**, Nr. 40 u. 41.
Kossel, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 16, 368, **1894**.
Krannhals, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 37, 181, **1893**.
Kraus & Busweil, Wien. klin. Wochenschr., **1894**.
Krause, Centralbl. f. Bakt., **1900**.
Krembs, cit. nach Schimmelbusch, Ueber grünen Eiter. Volkmanns klin. Vorträge, **1893**, Nr. 62.
Krencker, Diss. Straßburg, **1903**.
Kruse, Allgem. Mikrobiol., **1910**, S. 22.
Krutowski, Sibirische Aerzteztg., **1911**, Nr. 10 u. 11.
Kühn, Centralbl. f. inn. Med., **1903**, S. 577.
Kunz, Sitz.-Ber. Wien. Akad. Wiss., **1888**.
Landsteiner & Raubitschek, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 660, **1908**.
Lanz & Lüscher, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1898**, S. 137.
Lartigan, Journ. of exper. med., **1898**.
Ledderhose, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 28, 201, **1888**.
Legros, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1900**.
Lehmann-Neumann, Atlas u. Grundr. d. Bakt., **1907**, 4. Aufl., S. 369.
Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Spez. Pathol. u. Ther. v. Nothnagel, Bd. 3, 4. Teil, S. 317.
Levy, Klin. Jahrb., Bd. 25, H. 2, **1911**.
Lewandowsky, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 2275.
Liborius, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 1, **1886**.
Lohmann, Arch. f. Zahnheilk., **1909**, Nr. 6.
Longuet, Arch. gén. de méd., T. 12, 656, **1873**.
Loew & Kozai, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 32, 687, **1903**.
Löwenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., **1908**, 385.
Lubenau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Lücke, Arch. f. Chir., Bd. 3, **1862**.
Malfitano, Compt. rend. de l'acad. sc., T. 131, 293, **1900**.
Manicatide, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 45, 68, **1897**.
Manning, Journ. of the American med. Assoc., **1902**.
Manu, ref. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 24, 364, **1910**.
Margoninski, Zahnärztl. Rundschau, 19. Jahrg., **1910**, Nr. 21.
Mauersberg, Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 24, 4, **1911**.
Mery, zit. nach Schimmelbusch, Ueber grünen Eiter. Volkmanns klin. Vorträge, **1893**, Nr. 62.
Minett, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 52, 391, **1912**.
Mühsam, zit. nach Schimmelbusch.
Mühsam & Schimmelbusch, Arch. f. klin. Chir., Bd. 46, Nr. 4, **1893**.
Müller, P. Th., Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 577, **1900**.
Neuberg & Reicher, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1726.
[1] Neumann, H., Arch. f. Kinderheilk., **1892**.
[2] — ebd., **1891**.
[3] — Jahrb. f. Kinderheilk., **1890**.
Nösske, Arch. f. klin. Chir., **1900**.
Ohkubo, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 5, 428, **1910**.
Oettinger, La sem. méd., **1890**.
Pane, Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 457, **1910**.
Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 108, 494, **1887**.
Perkins, Journ. of med. research., **1901**.
Perknowsky, Casopis lékaru ceskych., **1908**, Nr. 47.
Pilcz, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, IV, **1911**.
Podwysotzkij & Adamow, Russki Wratsch, Bd. 7, S. 1114, **1908**.
Radais, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**.
Raubitschek, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 508, **1908**.
Raubitschek & Russ, ebd., Bd. 48, 114, **1908**.
Reich, Deutsche zahnärztl. Wochenschr., 12. Jahrg., Nr. 32, **1909**.
Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1399.
Roselli, Assoc. oftalmol. ital. XX. Congr. **1911**. Resoconto riassuntivo, p. 49.

Rosenzweig, Oesterr.-Ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk., 27. Jahrg., H. 4, **1911**.
[1]Růžička, Arch. f. Hyg., Bd. 37.
[2]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 11, **1898**.
Rumpff, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 43.
Saar, ebd., **1908**, S. 1541.
Scharff, Ther. Rundschau, **1908**, S. 510.
Schimmelbusch, Ueber grünen Eiter und die pathogene Bedeutung des Bacillus pyocyaneus. Volkmanns klin. Vortr., **1893**, Nr. 62.
Schlagenhaufer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, 385, **1911**.
Schlippe, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 588.
Schürmayer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1895**.
Sellei, Zeitschr. f. Urologie, Bd. 3, 271, **1909**.
Sera, zit. nach Kruse, Allgem. Mikrobiol., **1910**, S. 498.
Soltmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 73, 650, **1902**.
Strubell, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 426.
Sudeck, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1848.
Sullivan, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 33, **1903**.
Symmes, zit. nach Schimmelbusch, Ueber grünen Eiter. Volkmanns klin. Vortr., Nr. 62, S. 311.
Tavernari, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 786, **1902**.
Thiercelin, De l'infection intestinale chez les nourrissons. Paris **1894**.
Trombetta, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 122, **1892**.
Trumm, Arb. a. d. bakt. Inst. d. techn. Hochschule zu Karlsruhe, **1895**.
Vaerst, Diss. Bern, **1902**.
Verderame, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 302, **1911**.
Voss, Der Bacillus pyocyaneus im Ohr. Veröffentl. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesens, **1906**, H. 33.
v. Wagner, Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 1.
Wakefield, ref. Centralbl. f. Ohrenheilk., Bd. 3, Nr. 3, S. 107.
de Wale, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 40, **1909**.
Wassermann, A., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 22, **1896**.
Wassermann, M., Virch. Arch., Bd. 165, 342, **1901**.
Weil, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 95, **1908**.
Weingeroff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 777, **1901**.
William & Cameron, Journ. of pathol. and bacteriol., **1896**.
Winkler, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, S. 339.
Zimmermann, Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., **1910**, H. 3.
Zucker, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 44, H. 1–3, und Berl. Klinik, **1909**, H. 247.

XIX.

Ulcus molle.

(Weicher Schanker, venerisch-kontagiöse Helcose.)

Von

Dr. **Robert Otto Stein**

Assistent der Klinik für Syphilis und Dermatologie zu Wien
(Vorstand: Prof. E. FINGER),
gew. I. Assistent der Universitätshautklinik zu Bern
(Vorstand: Prof. J. JADASSOHN).

Mit 3 Tafeln.

Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts gelang es dem genialen RICORD, durch zahlreiche Impfexperimente die Aerzte davon zu überzeugen, daß das Virus der Gonorrhöe vollkommen abzutrennen sei von allen übrigen Krankheitsstoffen, welche an den Genitalien Ulzerationsprozesse bedingen können. Diese Entdeckung schaffte zwar endgültig die HUNTERsche Irrlehre von der Identität des Tripper- und Schankergiftes aus der Welt, doch war damit die Idee der Unität des Contagiums beider Schankerarten noch nicht aufgegeben, ja RICORD selbst nahm noch den Standpunkt ein: „La dualité du virus chancreux n'est encore qu'une hypothèse que l'avenir jugera." Der Versuch, die von der klinischen Beobachtung gebotenen zwei Formen des Schankers, den weichen einfachen und den harten infizierenden, auf zwei voneinander verschiedene Kontagien zurückzuführen, ist von der Lyoner Schule ausgegangen.

BASSEREAU nimmt die Derbheit des Geschwüres zum Einteilungsprinzip; er behauptet, auf historische Daten sich stützend, daß die einfachen Genitalgeschwüre schon vor dem Jahre 1492 bekannt waren, die harten mit allgemeiner Erkrankung einhergehenden Schanker sich jedoch erst nach dieser Periode gezeigt haben. ROLLET hat die von BASSEREAU zuerst ausgesprochene Ansicht in ein System gebracht und des weiteren ausgeführt: „daß der von der einen Quelle abstammende weiche Schanker in seiner Art auf syphilitische und nicht syphilitische Individuen fortimpfbar sei, ferner, daß der sogenannte infizierende harte Schanker als solcher auf nicht syphilitische Individuen übertragbar wäre. Hingegen könnte ein bereits syphilitisches Individuum mit einem harten Schanker nicht wieder infiziert werden."

Bei den letztgenannten Uebertragungsversuchen machte man die Erfahrung, daß das Sekret eines spezifischen Initialaffektes mitunter bei einem syphilitischen Individuum ein Geschwür hervorrief, welches die klinischen Charaktere eines Ulcus molle an sich trug. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse handelt es sich in solchen Fällen um Ulzerationen, die banale, im spezifischen Granulationsgewebe saprophytisch wuchernde Eitererreger zur Ursache hatten. Damals versuchte CLERC diesen scheinbaren mit der Dualitätslehre unvereinbaren

Widerspruch damit zu erklären, daß dieses Impfprodukt eine Modifikation des wahren Syphilisgiftes darstelle, die durch das syphilitische Terrain bedingt sei. Er zog daraus den Schluß, die beiden Virusarten seien zwar different, aber der weiche Schanker verhielte sich zum harten wie etwa die abgeschwächte Form der Variola zur Variola vera. „Le chancroide a pour origine une inoculation iterative positive du virus de la syphilis aux individus ayant ou ayant eu la syphilis constitutionelle; il est l'hybride de la syphilis."

Der deutschen Schule war es vorbehalten, in diese Verhältnisse endgültige Klarheit zu bringen.

Bärensprung stellt die These auf, daß ein ohne Induration heilender Schanker niemals, ein indurierter Schanker dagegen immer die konstitutionelle Syphilis nach sich ziehe. Die Induration, und zwar nur diese, ist das wesentliche unterscheidende Merkmal, nicht zwischen weichem Schanker und hartem Schanker, sondern zwischen Schanker überhaupt und Syphilis; denn die Induration ist nicht die Ursache, sondern schon die Folge einer konstitutionellen Syphilis. Man muß die Existenz zweier Kontagien annehmen: 1) das Schankergift, 2) das syphilitische Gift, deren Wirkungen ganz unabhängig voneinander und in verschiedener Weise sich geltend machen.

Das Schankergift ist an das Sekret des weichen Schankers und des denselben oft begleitenden suppurierenden Bubo gebunden. Es erzeugt durch Impfung oder Ansteckung innerhalb 24 Stunden eine Pustel, aus der sich wieder ein weicher Schanker entwickelt. Dieser weiche Schanker ist ein bloß örtlicher Affekt, welcher keine konstitutionelle Krankheit nach sich zieht. Syphilitische und nicht syphilitische Personen sind für das Schankergift in gleicher Weise empfänglich. Der weiche Schanker läßt sich daher auf den Kranken selbst sowie auf andere Personen stets überimpfen, sofern seine Virulenz nicht schon durch beginnende Heilung erloschen ist.

Das syphilitische Gift ist gebunden an das Sekret des sogenannten indurierten Schankers, der breiten Kondylome und wahrscheinlich noch anderer sekundärer syphilitischer Affekte. Durch Impfung oder Ansteckung übertragen, erzeugt es erst nach 4 Wochen einen primären Affekt, welcher, mit einem Knoten beginnend, die Charaktere eines indurierten Schankers annimmt. Personen, die schon syphilitisch sind oder waren, können nicht zum zweitenmale durch syphilitisches Gift angesteckt werden. Der indurierte Schanker läßt sich daher ebensowenig wie die sekundär syphilitischen Affekte auf den Kranken selbst überimpfen; nur Personen, die bisher frei von Syphilis waren, können durch ihn infiziert werden.

An der Wiener Schule waren im Verlaufe der sechziger Jahre die Dualitätslehre sowohl als die Unitätslehre theoretisch vertreten. Hebra und Pick waren überzeugungstreue Unitarier, Sigmund und Zeissel hingegen ebenso warme Anhänger des Dualismus. Sigmund hat im Jahre 1864 eine auf dem Dualitätsprinzipe beruhende praktische Einteilung der venerischen Affektionen vorgenommen; er unterscheidet: 1) die venerisch-kontagiöse Helcose und 2) die Syphilis. Die letztere beginnt jedesmal mit Sklerose. Ein ursprünglich weiches, später indurierendes Geschwür stellt den „venersich-syphilitischen" oder „gemischten" Schanker vor.

Hatte sich nun einmal die Ueberzeugung Bahn gebrochen, daß die venerische Helkose von der Syphilis vollständig abzutrennen sei und für sich eine klinisch wohlcharakterisierte Krankheitseinheit darstelle, so beschäftigten sich die Forscher in den nun folgenden Jahren mit der Frage, ob die genannten Geschwürsformen immer durch ein und dasselbe Virus verursacht würden.

Der klinische Verlauf des Ulcus molle, seine stets gleichbleibende Inkubationszeit, das wohlcharakterisierte Aussehen, die konsekutive Lymphangitis und Lymphadenitis, endlich die Möglichkeit mit dem Eiter an demselben oder an

anderen Individuen einen analogen Krankheitsprozeß zu provozieren, mußte den Gedanken nahe legen, daß diesem Leiden immer der gleiche pathogene Keim zugrunde liege. Andererseits jedoch wurde auf Grund experimenteller und klinischer Erfahrung von Bärensprung, Vidal, Ricordi, Tanturri, Wiggleworth, Kaposi, Finger u. a. die Tatsache festgestellt, daß auch Impfung vulgären Eiters in Generationen impfbare Geschwüre, also weiche Schanker erzeuge.

Rollet in Lyon hatte schon gezeigt, daß das Filtrat des Schankervirus nicht mehr kontagiös sei und Aubert, daß eine die Körperwärme übersteigende Temperatur das Virus abtöte.

Der erste, der mit den Hilfsmitteln der modernen bakteriologischen Technik den für Ulcus molle spezifischen Mikroorganismus gefunden zu haben glaubte, ist de Luca. 1886 kündigte er in einer Gedenkschrift: „Der Micrococcus des weichen Schankers“ an, daß er denselben mit Hilfe der gewöhnlichen Methode der Isolierung auf Fleischnährgelatine in dem Sekret des Geschwürs nachgewiesen habe. Seine Angaben haben einer Nachprüfung nicht stand gehalten. Erst die Arbeiten Ducreys, Kreftings und Unnas haben den wahren Sachverhalt aufgedeckt.

Klinische Pathologie.

Der weiche Schanker stellt eine lokale Infektionskrankheit der Haut oder der Schleimhaut dar, die einen typischen Ablauf nimmt und bei welcher wir gewöhnlich vier Stadien zu unterscheiden gewöhnt sind. 36—48 Stunden nach der Infektion bildet sich ein hirsekorngroßes, entzündlich gerötetes Knötchen, welches von einem erythematösen Hof umgeben ist. Dieses Knötchen wandelt sich nach ungefähr 2 Tagen an der Spitze in eine Pustel um. (I. Stadium.) Binnen weiterer 2—3 Tage wird die Pustel ca. erbsengroß und platzt mit Hinterlassung eines Substanzverlustes. (II. Stadium): „derselbe ist wie mit dem Locheisen ausgeschlagen, scharf umschrieben, schmerzhaft. Seine Ränder sind entzündlich gerötet, infiltriert, zackig ausgenagt und unterminiert, der Grund ist uneben, wie wurmstichig, eitrig belegt“. Dieses Geschwür vergrößert sich unter Beibehaltung seines Charakters durch nach der Peripherie und nach der Tiefe ziemlich gleichmäßig fortschreitenden Zerfall während etwa 4—6 Wochen. In unbehandelten Fällen beginnen mitunter, besonders an Stellen, die von dem äußeren Luftzutritte abgeschlossen und intensiv durchfeuchtet sind, die spezifischen Granulationen üppig zu wuchern. Der Substanzverlust im Gewebe wird von einem höckerigen, pilzförmigen Granulom ausgefüllt. Für dieses sogenannte III. Stadium ist der Ausdruck Ulcus molle elevatum geprägt worden, obwohl das pathologische Substrat dieser Affektion eher einem kleinen Tumor als einem Substanzverlust gleicht. Es findet sich besonders häufig am inneren Vorhautblatte und an der Portio vaginalis uteri.

Nach einiger Zeit tritt spontan Reinigung des Geschwüres ein. Die Ränder flachen ab, die nekrotischen Gewebsmassen werden abgestoßen, das Ulcus tritt in das IV. Stadium, in das Stadium reparationis. Der Grund produziert gute Granulationen, die vom Rande her überhäuten und zirka sechs bis acht Wochen vom Beginne der Erkrankung ist die Verheilung spontan erfolgt.

Von dem Augenblicke an, da das Knötchen des ersten Stadiums in eine Eiter sezernierende Geschwürsfläche sich umgewandelt hat, ist der weiche Schanker auf Substanzverluste der Haut oder Schleimhaut übertragbar; je älter jedoch der Schanker ist, um so geringer ist die Virulenz des von ihm gebildeten Eiters.

Wird hochinfektiöses Schankersekret nicht in Erosionen der Haut eingeimpft, sondern mechanisch in die Follikel eingerieben — Verhältnisse, wie sie an den großen Labien bei einem bestehenden Ulcus molle der Portio vaginalis gegeben sind — so bildet sich ein perifollikuläres, konisches, an der Spitze exulzeriertes Knötchen; die kleine, kraterförmige Oeffnung führt in eine intra- und subepidermoidal gelegene Abszeßhöhle (Ulcus molle folliculare).

Finger hat mit allem Nachdruck darauf hingewiesen, daß an manchen Körperregionen — Sulcus cornarius, Orificium urethrae, Margo praeputii, Rand der großen und kleinen Labien — die weichen Schanker eine oft ganz bedeutende Induration des Geschwürsgrundes darbieten können, ohne daß eine Mischinfektion mit Syphilis deshalb vorhanden sein muß.

Aber nicht bloß die Lokalisation des Ulcus molle kann das klinische Bild und den Verlauf komplizieren, auch Mischinfektionen der verschiedensten Art sind imstande, sein für gewöhnlich typisches Aussehen zu verändern. Statt

serös-schleimigen Eiter zu sezernieren, bedecken sich die Granulationen mit einer grauweißen festhaftenden Masse; es entsteht ein sogenanntes diphtheritisches Ulcus molle oder der Geschwürsgrund wird schwärzlich-braun, zunderartig, übelriechend, nekrotisch und nimmt die Charaktere eines phagedänischen Schankers an.

Eine glücklicherweise seltene und sehr fatale Variation des Ulcus molle stellt der sogenannte serpiginöse Schanker dar. Während gewöhnlich nach einigen Wochen das Infiltrat der ausgenagten Ränder sich resorbiert und die Epithelisierung beginnt, kann bei manchen Individuen zwar im Zentrum der Ulzeration die Vernarbung erfolgen, das Randinfiltrat jedoch serpiginös weiterschreiten. Auf diese Weise kommt es zu ganz erheblichen Gewebszerstörungen, besonders dann, wenn der schankröse Prozeß auf die Buchten und Hautfalten übergreift, die in der Umgebung der Geschlechtsorgane gelegen sind. Nach Zerstörung des kutanen und subkutanen Gewebes werden oft ausgedehnte Muskel- und Fascienzüge bloßgelegt, die zu ihrer Ueberhäutung monatelange Behandlung erfordern.

Einer kurzen Erwähnung bedarf noch die schankröse Afterentzündung. Sie kommt ebenso wie die Gonokokkeninfektion dieser Körperregion entweder durch direktes Ueberfließen des infektiösen Sekretes oder durch perversen Geschlechtsverkehr zustande. Außerordentliche Schmerzhaftigkeit bei der Defäkation und Blut- und Eiterbeimengung zu den Stühlen charakterisiert diese Affektion. Die Inspektion deckt große, oft bis hoch ins Rectum hinaufreichende schankröse Ulzerationen auf, die zu polyzyklisch begrenzten ausgedehnten Geschwürsflächen konfluieren und zwischen den vorspringenden Schleimhautleisten bis hoch ins Rectum hinaufreichen können.

Der weiche Schanker ist die Geschlechtskrankheit κατ᾽ ἐξοχήν. Während wir extragenitale Primäraffekte doch immerhin öfters zu sehen Gelegenheit haben, gehören extragenitale Ulcera mollia zu den allergrößten Seltenheiten. So stellt z. B. Petersen in einer Statistik 9000 Fälle von Ulcus molle zusammen, von denen nur 27 extragenitalen Sitz hatten; unter diesen 27 Fällen sind eine ganze Reihe solcher, die am Anus oder Oberschenkel saßen, also als perigenitale zu bezeichnen und nicht zu den eigentlich extragenitalen zu rechnen sind. Cheinisse fand unter 3956 in Frankreich beobachteten genitalen Schankern 99 extragenitale. Ullmann hat aus der Literatur und aus eigenen Beobachtungen 64 extragenitale Fälle zusammengestellt; unter diesen 64 Fällen bestanden bei 49 Fällen gleichzeitig genitale und extragenitale Ulcera mollia, während bei 15 Fällen an den Genitalien keine Affektionen vorhanden waren. Bei den 49 Fällen mit genitalem plus extragenitalem Ulcus war der Sitz 22mal an den Fingern, während bei den 15 Fällen ohne genitale Ulcera nur zweimal die Affektion an den Fingern lokalisiert war. Als besondere Kuriosa wären zu erwähnen die Mitteilungen Ricords (Ulc. m. am Zahnfleisch des Oberkiefers), Vignes, Bois de Loury (Ulc. m. an der Conjunctiva des Auges), Pache (Schulter), Tomascewski (Tonsille), Juranowsky (Gehörgang), Pospelow (Brustwarze), Emery & Sabouraud (Zunge), Fournier & Soeper (Kniekehle), Hoffmann (Knie), Grouven (weicher Gaumen und Rachenwand) etc.

Der weiche Schanker ist eine in den verschiedenen Kulturländern verschieden häufige Geschlechtskrankheit. In Italien und in Frankreich scheint er ganz besonders zu grassieren, während er in der Schweiz entschieden selten ist. Tommasoli hat die interessante Beobachtung gemacht, daß es kleine Epidemien des Ulcus molle gibt und auch wir hatten Gelegenheit, ein schubweise gehäuftes Auftreten zu konstatieren. Im allgemeinen kann man sagen, der weiche Schanker ist der beste Indikator für die Gewissenhaftigkeit der Prostituierten-Ueberwachung.

Aus der klinischen Pathologie des Ulcus molle ergibt sich ferner, daß die Wirkung des Schankergiftes sich nicht bloß auf die Haut, sondern auch auf die oberflächlichen Lymphbahnen und regionären Lymphdrüsen erstreckt. Finger hat an Injektionspräparaten venerischer Geschwüre nachgewiesen, daß sehr weite, ein dichtes Netz bildende Lymphgefäße fast bis an den Geschwürsgrund hinaufreichen, mitunter auch offen in denselben einmünden. Trotzdem ist eine klinisch nachweisbare Lymphangitis beim Ulcus molle relativ selten. Grünfeld beobachtete unter 694 Fällen von weichem Schanker nur 23mal eine entzündliche Schwellung der abführenden Lymphbahnen.

Die Lymphgefäßentzündung beim Ulcus molle ist im Gegensatze zum dorsalen Lymphstrang des Primäraffektes nicht strang-, sondern meist knotenförmig. Die vom Lymphstrome mitgerissenen Mikroben bleiben an den Klappen

hängen und bedingen eine umschriebene, knotige Endo- und Perilymphangitis. Diese knotige Auftreibung kann eitrig einschmelzen, es entsteht ein sogenannter Bubonulus, der durch seinen spontanen Durchbruch einen Nisbetschen Schanker hervorruft. Der Bubonulus ist nicht eine Entzündung kleiner in die Lymphbahnen eingeschalteter Lymphdrüsen, sondern, wie Nobl nachgewiesen hat, eine echte Lymphgefäßerkrankung.

Nach Tomasczewski kommen echte Drüsenerkrankungen, Bubonen, viel häufiger vor, und zwar in 35—40 Proz. aller venerischen Geschwüre. „Aus dieser Differenz ergibt sich ohne weiteres, daß die meisten Bubonen entstehen, ohne daß die zuführenden Lymphgefäße erkranken. Und doch muß das Virus letztere in allen den Fällen passiert haben, in denen es sich im Eiter oder im Gewebe der Drüse findet. Da nun auch in diesen Fällen eine Erkrankung der zuführenden Lymphwege sehr selten ist, können die Erreger offenbar Lymphgefäße durchwandern, ohne klinisch wahrnehmbare Erscheinungen auszulösen. Uebrigens liegen bei anderen bekannten Infektionen mit primärer Haut- und sekundärer Drüsenerkrankung ganz analoge Verhältnisse vor, so bei der Pest, der Tuberkulose, der Lepra, Aktinomykose, den staphylogenen und streptogenen Hauterkrankungen.“ Die Eigenschaft hingegen, von der Invasionspforte aus zirkumskripte Lymphangitiden — Bubonuli — zu erzeugen, teilt das Ulcus molle mit der Sporotrichose.

Ricord unterschied zweierlei Arten von Bubonen, avirulente oder sympathische und virulente oder symptomatische. Die letzteren führen stets zur Eiterung und produzieren ein Sekret, welches durch Inokulation wieder weiche Schanker erzeugt. Ricord hat 271 positive Erfolge bei den Untersuchungen venerischer Bubonen erhalten, und zwar haftete die Impfung 42mal am Tage der Eröffnung und 229mal erst einen oder mehrere Tage nach der Inzision. Als Erklärung für die Tatsache, daß in der großen Mehrzahl der Fälle die sofort nach der Eröffnung des Bubo vorgenommene Impfung ein negatives, nach mehreren Tagen aber ein positives Resultat ergab, nahm Ricord an, daß das Virus, nachdem es auf dem Wege der Lymphgefäße in die Drüse gelangt ist, einen virulenten, ganglionären und einen avirulenten periganglionären Abszeß hervorrufe, in einzelnen Fällen sei auch der letztgenannte infektiös und könne daher mit positivem Erfolge inokuliert werden.

Träghardt hingegen und Strauss leugneten, daß das Schankergift sich von vornherein im Bubo befinde, erst nach Eröffnung des Bubo werde das Virus von den an den Genitalien befindlichen Geschwüren übertragen. Diese Behauptung fiel mit dem Nachweise des spezifischen Erregers in entzündeten Lymphdrüsen, die erst nach Abheilung des Ulcus molle entstanden waren.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, hier auf die zahlreichen klinischen Arbeiten ausführlich einzugehen, die sich mit der Frage der Virulenz und Avirulenz der Bubonen befassen. Zeissl, Tomasczewski und Lipschütz haben in ihren Publikationen eine genaue Zusammenstellung der einschlägigen Fachliteratur gegeben und ich will mich damit begnügen, den gegenwärtigen Stand der Frage in Kürze zu resumieren.

Die Identität des klinischen Bildes bis zur Eröffnung des Bubo, der identische pathologisch-anatomische Befund bei virulenten und avirulenten Bubonen, die Abwesenheit der gewöhnlichen Eitererreger bei beiden Bubonenarten, die Entwickelung avirulenter vereiternder Bubonen nach Abheilung der Ulcera mollia, die Differenz zwischen dem pathologisch-anatomischen Befunde und der Zahl der nachweisbaren Erreger bei virulenten Bubonen im Moment der Eröffnung, endlich die zweifellos herabgesetzte Vitalität des Virus mancher virulenter Bubonen sind nach Tomasczewski die Gründe, die für eine ätiologisch einheitliche Auffassung aller venerischer Bubonen sprechen. Die Tatsache aber, daß sich in der Mehrzahl der venerischen Lymphdrüsenentzündungen das spezifische Virus weder mikroskopisch noch kulturell, noch durch Inokulation nachweisen läßt, kann nur damit erklärt werden, daß die in die Drüse eingewanderten Erreger des Ulcus molle infolge der erhöhten Temperatur und der Intaktheit der Hautdecke zugrunde gehen.

Lipschütz empfiehlt vom ätiologischen Standpunkte die Ausdrücke virulent und avirulent ganz fallen zu lassen und die Einteilung der Bubonen in bacilläre und sterile vorzunehmen.

Ebenso wie aus einem Bubonulus nach Perforation der darüberziehenden Haut ein sogenannter „Nisbetscher“ Schanker entstehen kann, ist auch eine vereiterte Lymphdrüse mit noch virulentem Inhalte imstande, nach ihrem Durchbruche der Wundränder schankrös zu infizieren. Das „Schankrös-Werden“ ist nach Lipschütz nicht ein Beweis für das Vorhandensein des

Virus im Buboeiter — denn auch in nicht schankrösen Bubonen gelingt dessen Nachweis — sondern nur ein klinischer Ausdruck seiner gesteigerten Virulenz. Im allgemeinen heilen die auf dem genannten Wege entstandenen weichen Geschwüre der Haut entweder spontan, oder sie sind einer geeigneten Therapie leicht zugänglich. Nur in besonders ungünstigen Fällen entwickelt sich aus ihnen ein serpiginöses Geschwür, ohne daß deshalb das den Bubo verursachende Ulcus molle einen bösartigen Verlauf genommen haben mußte. Das serpiginöse Geschwür der Haut ist ein Prozeß von „beschränkter Malignität", d. h. in seinen zentralen Partien tritt zwar Heilung und Vernarbung ein, in der Peripherie jedoch frißt der Zerfallsprozeß unaufhaltsam weiter und kann jeder Therapie zum Trotze jahrelang fortbestehen.

Ein an unserer Klinik beobachteter Patient litt seit 5 Jahren an einem deratigen Ulcus der Haut des linken Oberschenkels, welches sich aus einem Leistenbubo entwickelt hatte, dessen Entstehen auf einen gewöhnlichen weichen Schanker des Präputium zurückzuführen war. Die große Seltenheit eines solchen Falles rechtfertigt eine kurze Wiedergabe des objektiven Befundes an dieser Stelle (s. Abbildung, Taf. I).

Die linke Leistenbeuge wird von einem derben, weißlich glänzenden, stellenweise von linsengroßen, dunkelbraunen Pigmentflecken durchsetzten Narbengewebe eingenommen, dessen Züge von einem eingezogenen Zentrum radienförmig in die Haut des Unterbauches und des Oberschenkels verlaufen. Das Integument des linken Oberschenkels ist in seiner proximalen Hälfte stark ödematös, blauviolett verfärbt und äußerst druckempfindlich. Inmitten der so veränderten Hautpartie liegen zwei hufeisenförmige, mit ihrer Konvexität distalwärts gestellte Ulzerationen, die an der Innenseite des Oberschenkels konfluieren. Der Geschwürsrand, welcher die innere Begrenzung des Hufeisens bildet, ist flach, wenig unterminiert; ein weißlicher Epithelsaum folgt seinen Konturen und ist ein Beweis für die Heilungstendenz in diesem Geschwürsabschnitte. Die äußeren Kreise hingegen sind derb infiltriert, die Ränder wie ausgenagt; stellenweise sehen wir in dem noch nicht exulzerierten Infiltrate punktförmige, zirka stecknadelkopfgroße Fistelöffnungen, aus denen auf Druck Eiter hervorquillt. Durch Sondieren kann man die Kommunikation dieser Fistelgänge mit dem großen Geschwüre nachweisen, sie sind ein Ausdruck der Progredienz des Prozesses. Der Geschwürsgrund wird von leicht blutenden, sehr schmerzhaften Granulationen gebildet, die an ihrer Oberfläche stellenweise von nekrotischen festhaftenden Gewebsmassen bedeckt sind. Das Sekret des Ulcus erwies sich noch als hochvirulent, denn eine Inokulation am Arme des Patienten provozierte einen charakteristischen weichen Schanker, der, ohne serpiginös zu werden, abheilte.

Die Streptobacillen (DUCREY-KREFTING-UNNA).

Die Erkenntnis, daß alle die eben geschilderten klinischen Erscheinungsformen des Ulcus molle und seiner Komplikationen auf ein ätiologisch einheitliches Virus zurückzuführen sind, ist eine Errungenschaft der letzten zwei Jahrzehnte. Nachdem die Angaben FERRARIS und MANNINOS, die je eine Stäbchenart, und DE LUCAS, welcher einen Micrococcus beschuldigte, als nicht stichhaltig befunden waren, teilte DUCREY im Jahre 1889 mit, daß es ihm geglückt sei, den Mikroorganismus des weichen Schankers aufzudecken. Während die früheren Autoren sich bemühten, in dem von zahlreichen Saprophyten infizierten Sekrete des primären Geschwüres nach dem Erreger zu suchen, eliminierte DUCREY diese Bakterien dadurch, daß er unter strengsten aseptischen Kautelen Impfschanker anlegte, indem er den Eiter vom Arme eines Individuums auf den eines zweiten überimpfte usf. Bei diesen Ueberimpfungen beobachtete er nun, daß der Eiter der Impfpusteln gewöhnlich schon von der fünften oder sechsten Generation

an nur noch eine einzige Stäbchenart aufwies. Das früher pluriseptische Geschwür war in ein uniseptisches verwandelt. Diese Stäbchenart erhielt sich konstant in allen folgenden Impfpusteln, welche er bis zur 15. Generation weiter verfolgte. Aus dieser Konstanz des Befundes schloß Ducrey, daß diese Stäbchen die Erreger des weichen Schankers wären. Aus der Unmöglichkeit, sie auf den verschiedenartigsten Nährböden zu züchten, ergab sich ferner, daß „jeder Mikroorganismus, der leicht zu kultivieren ist, gerade aus diesem Grunde als dem Schankerprozeß vollständig fremd angesehen werden muß".

Kreftings Untersuchungen aus dem Jahre 1892 bestätigten die Ducreyschen Befunde in vollem Umfange. Krefting bediente sich gleichfalls der systematischen Ueberimpfung in Generationen und untersuchte mikroskopisch den Pustelinhalt aus ca. 150 Geschwüren, etwa 2—3 Tage nach der Inokulation, ehe sich eine Kruste zu bilden begonnen hatte. In sämtlichen Präparaten fand er Bacillen, 1,5—2 μ lang, 0,5—1,0 μ breit, kurze und dicke mit abgerundeten Enden, und sehr oft mit einem Eindruck in der Mitte. Der Eindruck erschien an einzelnen undeutlich, aber der größte Teil erinnerte in ihrer Form an „Hanteln". Sie zeigten oft eine weniger stark gefärbte Partie in der Mitte. Man sah sie teils in Gruppen von 5—6 oder mehr um den Kern herum im Protoplasma selbst, teils lagen einzelne zwischen den Zellen. Je kräftiger und schneller die Impfung anging, in desto größerer Menge fanden sich die Bacillen; keine Pustel, die von einem sicheren Schankervirus herrührte, war frei von diesen Stäbchen. Alle Züchtungsversuche auf den gewöhnlichen Nährsubstraten schlugen fehl. Die ausführlichste Schilderung der morphologischen Eigenschaften des Ducreyschen Bacillus im Eiter des Ulcus molle gibt Fischer. Er färbte seine Deckglasausstrichpräparate mit der Unnaschen polychromen Methylenblaulösung und differenzierte mit Glyzerinäthermischung. Das Sekret entnahm er ausschließlich Inokulationsschankern, deren Freisein von anderen Keimen durch Kultur festgestellt war. Der Ulcus-molle-Bacillus kommt im Eiter in äußerst verschiedenen Formen vor:

1) Als kurzes gedrungenes Stäbchen, isoliert liegend, in seiner ganzen Ausdehnung gleich dick, ohne Farblücke in der Mitte und mit abgerundeten Enden. Länge 1,5—1,7 μ, Breite 0,4 μ.

2) Als kurzes gedrungenes Stäbchen mit leichtem Eindruck in der Mitte beider Längsseiten, im übrigen dem sub 1 gleich. („Hantelform" Kreftings.)

3) Der Bacillus bietet den Anblick eines Diplococcus, beide Kügelchen berühren sich fast in der Mitte. Länge 1,0—1,5 μ, Breite 0,3 bis 0,4 μ. „Doppelpunktbacillus" Unnas und „8-Form" Ducreys.

4) Als ganz kurzes Stäbchen, welches sich kaum von einem Coccus unterscheiden läßt. Länge 0,4 μ, Breite 0,3—0,35 μ. Zwischen dieser Form und der unter 1) beschriebenen kommen alle möglichen Uebergänge in der Größe vor.

5) Der Bacillus zeigt einen zentralen ungefärbten Raum; letzterer hat die Form eines Ovals, dessen längere Achse mit der Längsachse des Stäbchens zusammenfällt. Dadurch gewinnt der Mikroorganismus das Aussehen eines mit vier Strichen gezeichneten leeren Rechteckes; oder, wenn die Ecken mehr abgerundet sind, den eines Schiff-

chens. Form „en navette“ der Franzosen (CH. NICOLLE, DUBREUIL, CHEINISSE). Die Längsseiten desselben zeigen nach den Beobachtungen FISCHERS nie einen Eindruck in der Mitte, sondern sind deutlich in Form zweier gerade verlaufender Linien sichtbar. Die Breite dieses Bacillus ist stets beträchtlicher als die der bisher aufgezählten Formen, sie beträgt 0,5—0,6 μ; die Länge 1,1—1,5 μ.

Diese Schiffchenform trifft man in den oberen Schichten des Eiters nur sehr selten an, dagegen etwas reichlicher in der Nähe des Geschwürsgrundes.

Während der Ulcus-molle-Bacillus an der Oberfläche in der Regel isoliert angetroffen wird, liegt er in der Tiefe in Ketten. Meist ist die Form des Einzelbacillus wegen der dichten Aneinanderlagerung der Mikroben nur an den Enden zu erkennen. Auch in den Ketten haben die Bacillen verschiedene Größen. Ihre Länge beträgt im Durchschnitt 1,0 μ. Aber es kommen auch größere Formen (bis 1,3 μ), ebenso wie kürzere bis zu 0,6 μ vor. Ihre Dicke ist im allgemeinen geringer als die der Einzelbacillen; die dünnsten messen 0,25—0,3 μ. Nur wenige zeigen die Schiffchenform.

FISCHER erklärte die genetische Beziehung aller dieser Formen zueinander in folgender Weise: „Es ist ohne weiteres klar, daß die sub 1 beschriebene Form durch Auftreten des Eindruckes in der Mitte in die Form 2 übergeht. Aus letzterer bildet sich dann durch weiteres Fortschreiten der Einschnürung Form 3, welche ihrerseits durch Zerfall in Form 4 sich umwandelt. Wachsen diese kleinsten Stäbchen in die Länge, so entsteht wieder Form 1. Es bildet sich also aus der regulären Stäbchenform durch beginnende und weiter fortschreitende Querteilung die „Hantel-“, „Doppelpunkt-“ und „Kokkenform“ und aus dieser durch Wachstum in die Länge die Stäbchenform.

Schwieriger ist hingegen die „Schiffchenform“ zu erklären. LENGLET nahm an, daß diese Form ebenfalls den Beginn einer eintretenden Querteilung darstelle, daß die beiden Längsseiten des Rechteckes in der Mitte zerrissen und dadurch zwei kokkenähnliche Gebilde entständen, die dann wieder zu Bacillen auswüchsen.

FISCHER hingegen hält die Schiffchenform für das erste Anzeichen einer L ä n g s t e i l u n g, und zwar aus folgenden Gründen:

1) Das Vorkommen von Längsteilungen müssen wir beim DUCREYschen Bacillus annehmen, denn eine Bildung von 20 und mehr streng parallel nebeneinander verlaufenden längeren Ketten, wie wir sie im Eiter finden, kann nicht anders als durch Längsteilung entstehen.

2) Die Schiffchenform ist stets durch größere Breite von der übrigen ausgezeichnet.

3) Für diese Deutung der Form en navette spricht der Umstand, daß die Querteilung des DUCREYschen Bacillus auf andere Weise, nämlich durch querverlaufende Einschnürung zustande kommt und bei Beginn dieses Teilungsvorganges eine ungefärbte Stelle in der Mitte des Stäbchens nicht wahrzunehmen ist.

Der Erreger des Ulcus molle ist also ein s c h l a n k e r, k u r z e r, g r a m n e g a t i v e r B a c i l l u s, der, je nach dem Teilungsstadium, in dem er sich befindet, die Form eines „H a n t e l s“, eines „D i p l o c o c c u s“ oder eines „S c h i f f c h e n s“ darbieten kann. Im Eiter findet er sich teils i n n e r h a l b d e r Z e l l e n i n G r u p p e n v o n 2—6 I n d i v i d u e n, bald nebeneinander, bald hintereinander, bald in Winkelstellung, t e i l s a u ß e r h a l b d e r L e u k o c y t e n, i n k ü r z e r e n u n d l ä n g e r e n K e t t e n, welche sich durch Aneinanderlagerung zu Zöpfen und fischzugähnlichen Gebilden zusammenschließen (Taf. II, Fig. 1).

Mikroskopische Anatomie.

Unna hat als erster die von Ducrey und Krefting im Eiter gefundenen Bacillen im Gewebe nachgewiesen und eine genaue Beschreibung der mikroskopischen Anatomie des weichen Schankers gegeben. Die oben geschilderten vier klinisch wohlcharakterisierten Phasen des Ulcus molle (Pustulation, Ulzeration, Elevation, Restitution) sind auch im histologischen Bilde zu erkennen. Im ersten Stadium ist die Oberhaut noch in zusammenhängender Lage erhalten, aber im Zentrum von dem Papillarkörper gelockert, und zwar in der Umgebung einer Stelle, an welcher eine größere Menge Eiterkörperchen die Oberhaut durchsetzt. Nach außen mündet dieser Eiterkanal in die eitrig infiltrierte, erweichte Hornschicht, nach innen in einen kleinen, subepidermoidalen Abszeß. Betrachtet man den primären feinen Eiterkanal im Zentrum bei entsprechender Färbung, so findet man ihn mit den reihenweise angeordneten Bacillen des weichen Schankers erfüllt, welche von hier aus in Schlangenlinien den kleinen Abszeß durchsetzen. Während dieser rein leukotaktischen Wirkung unmittelbar am Orte des Bacilleneinbruches in die Stachelschicht finden sich bereits in weitem Umfange entzündliche Veränderungen in der Cutis. In derselben sind alle Blut- und Lymphgefäße dilatiert, in der Umgebung des kleinen subepidermoidalen Abszesses hat sich bereits eine breite Schale von plasmomatösem Gewebe entwickelt, ein bis in das Hypoderm hinunterreichender Knoten, welcher fast nur aus großen Plasmazellen und eingelagerten Spindelzellen besteht (Taf. II, Fig. 4). Plasmazellenstränge begleiten über ihn weit hinaus die Gefäße. Im Stadium der Geschwürsbildung ist die Oberhaut über dem Infiltrat definitiv abgehoben; der Plasmomknoten hat sich nach allen Seiten vergrößert, in der Peripherie des Substanzverlustes sind die Epidermisleisten mäßig hypertrophisch und enden mit einem zugeschärften Rande. Am Grunde des Ulcus ist die intensive Färbung der Plasma- und Spindelzellen verloren gegangen und von dem hellen Grunde heben sich die intensiv tingierten Gruppen und schlangenähnlich gewundenen Züge der Bacillen deutlich ab. Der Schwund der tingiblen Substanz in dieser Zone ist nach Unna als eine direkte zellschädigende Wirkung der hindurchwachsenden Mikroben aufzufassen. Hat das Ulcus längere Zeit bestanden, so dringen von der Oberfläche aus breite Spalten mehr oder weniger tief in radiärer Richtung in den Geschwürsgrund ein, der durch kegel- und zapfenförmige Reste noch erhaltenen Gewebes ein zerfressenes Aussehen erhält. Die Tiefe der Spalten wird von nekrotischen Massen ausgefüllt, welche noch reichlich Bacillen enthalten können. Die Stäbchen ziehen in geschlängelten Linien in die Tiefe und erzeugen mitten im Plasmomgewebe die zur Spaltenbildung führende Nekrobiose.

In dem Maße als die Virulenz des Virus abnimmt, schließen sich die Furchen der Geschwürsfläche, die Höcker vereinigen sich, die nekrotische Zone wird auf ein Minimum reduziert. Verzögert sich die Epithelisierung, so kann das Granulom pilzförmig wuchern, es quillt über die Ränder des Geschwüres hinaus und bildet ein Ulcus elevatum. Meistens jedoch bleibt diese Hypertrophie aus, und nach vollendeter Reinigung des Substanzverlustes bildet sich eine leicht vertiefte Narbe.

Der Eiter des weichen Schankers enthält nach den Untersuchungen BABES' hauptsächlich polynukleäre Leukocyten, oft mit verblaßten oder fragmentierten Kernen, ferner Leukocytenschatten. Häufig sind epitheloide Elemente mit blassem Kern und vakuolisiertem Plasma. Sie enthalten hie und da Bacillen, zum Teil intakt, zum Teil körnig zerfallen. Außerdem finden sich im Sekrete blasse hyaline Kugeln, wohlausgebildete, große, einkernige, basophile Zellen, rote Blutkörperchen, selten Plasmazellen.

Die Streptobacillen lassen sich in Schnitten nach folgenden Verfahren darstellen:

1) Methode nach LOTH:

Färbung 5 Minuten in polychromem Methylenblau, Differenzieren in Glyzerinäthermischung oder Orange-Tannin.

2) Färbung 5 Minuten polychromes Methylenblau, 1-proz. rote Blutlaugensalzlösung, absol. Alkohol, Differenzierung in 1-proz. salzsaurem Anilin. Streptobacillen schwarz, der Grund lichtgrün.

3) Methode nach UNNA-PAPPENHEIM:

Färben der am besten in Alkohol oder Formalin fixierten dünnen Paraffinschnitte in Methylgrün 0,15; Pyronin 0,25; Alkohol 2,5; Glyzerin 20,0; $^{1}/_{2}$-proz. Karbolwasser ad 200,0 ca. 5—10 Minuten; Abspülen in Wasser, Alkohol, Xylol, Balsam. UNNA-PAPPENHEIMS Verfahren liefert ausgezeichnete optische Resultate. Kerne der Geschwürszone sind blaugrün, die Streptobacillen dunkelpurpurrot (Tafel II, Fig. 3).

4) ZIELER härtet in Formalin; dann Färbung mit einer schwachen Orceinlösung (Orcein [GRÜBLER] 0,1; offiz. Salpetersäure 2,0; 70-proz. Alkohol 100,0) 8—24 Stunden — 70-proz. Alkohol — Wasser; hierauf polychromes Methylenblau 10 Minuten und Differenzierung mit Glyzerinäther. Protoplasma dunkel- bis hellgraublau, Grund farblos oder leicht braun, Bakterien dunkelblau.

5) LINDNER fixiert mit Sublimat oder Formol und benützt eine zu gleichen Teilen mit $^{1}/_{2}$-proz. Essigsäure versetzte GIEMSAsche Lösung. Färbung 12 Stunden in einer flachen Glasdelle, Schnitt nach abwärts — hierauf auswässern — Alcohol absol. — Xylol — Zedernöl. Streptobacillen tief dunkelblau, Zellkerne hellblau, Protoplasma rosarot.

Der von UNNA gefundene Kettenbacillus ist nicht nur mikroskopisch im Gewebe des gewöhnlichen weichen Schankers nachzuweisen, er findet sich auch beim Ulcus molle serpiginosum. Da die Mikroben des letztgenannten Prozesses morphologisch und tinktoriell keine Unterschiede gegenüber der Norm erkennen lassen, so ist die Ursache für den bösartigen Verlauf entweder in einer gesteigerten Virulenz oder in einer Mischinfektion zu suchen. UNNA konnte bei zweien seiner Fälle aus dem Sekrete des serpiginösen Geschwüres einen grampositiven ovoiden oder bacillär gestreckten Coccus züchten, der in verflüssigter Gelatine lange, unregelmäßig verschlungene und zu Knäueln verwickelte, gegliederte Fäden bildete. Diesen Befund möchte ich deshalb besonders betonen, weil auch in dem Eiter des auf Taf. I abgebildeten Ulcus kulturell neben typischen Streptobacillen diese UNNAschen Streptokokken nachgewiesen werden konnten.

Die hervorragende Bedeutung der UNNAschen Angaben für die Lösung der Ulcus-molle-Frage ist allseitig anerkannt. Eine zusammenfassende Uebersicht über die UNNAS Behauptungen bestätigenden Publikationen gibt ein Referat ZEISSLS aus dem Jahre 1902. Hier sei nur auf die Arbeiten von PETERSEN, NICOLLE, BUSCHKE, RILLE, M. v. ZEISSL, PICK, JADASSOHN, COLOMBINI und J. NEUMANN hingewiesen. UNNA selbst hat das Stadium, in welches die Erforschung des

weichen Schankers getreten war, am besten charakterisiert. „Soweit die bakteriologische Technik die ätiologische Bedeutung eines Mikroorganismus ohne Zuhilfenahme der Reinzüchtung auf künstlichem Nährboden und Rückimpfung des so gewonnenen Keimes auf seinen natürlichen Nährboden feststellen kann, ist dieses durch die vereinten Bemühungen verschiedener Forscher geschehen. Eine weitere Förderung der Frage ist nur durch Züchtung des Streptobacillus und durch Ueberimpfung seiner Reinkultur auf den Menschen zu erwarten.“

Die Kultur des Streptobacillus.

Die Züchtung des Streptobacillus scheiterte anfangs an zwei scheinbar unüberwindlichen Hindernissen. Erstens fehlte der geeignete Nährboden und zweitens war es unmöglich, aus dem Bakteriengewirr des schankrösen Sekretes den empfindlichen und durch Saprophyten so leicht überwucherten Mikroorganismus zu isolieren. Die letztgenannte Schwierigkeit hatte schon Ducrey zu umgehen gewußt, indem er an dem infizierten Individuum mit dem Eiter des Muttergeschwüres Inokulationsulcera erzeugte; jedes folgende enthielt das Virus in reinerer Form als das vorhergehende und schließlich gelang es, einen bloß Streptobacillen führenden Impfschanker zu provozieren. Trotzdem konnte Ducrey keine Kulturen gewinnen. Als erster dürfte Lenglet solche dargestellt und im Jahre 1898 in der Pariser dermatologischen Gesellschaft demonstriert haben. Der genannte Autor suchte ein möglichst adäquates Nährmedium zu konstruieren und macht über die Zusammensetzung desselben folgende Angaben: 20 Teile fein zerkleinerter Menschenhaut, 50 Teile destillierten Wassers, 1 Teil Pepsin und 1—3 Tropfen Salzsäure werden einige Stunden hindurch bis zur gänzlichen Verdauung einer Temperatur von 40—45° ausgesetzt; 2 Teile dieses Peptons kommen auf 100 Teile Agar, dessen Oberfläche mit etwas Menschenblut beschickt werden soll.

Istamanoff & Aspianz setzten dem Agar ein Filtrat pulverisierter und bei 120° mazerierter Menschenhaut zu. Besançon, Griffon & le Sourd erklärten ein Gemenge von 2 Teilen verflüssigten und auf 50° abgekühlten Agars mit 1 Teil Kaninchenblut als besten Nährboden für das Schankervirus. Babes konnte die erwähnten Angaben zum großen Teile bestätigen und auf dem „sang gelosé“ das üppigste Wachstum erzielen. Alle anderen Medien hingegen versagten.

Lipschütz bediente sich bei seinen zahlreichen Züchtungsversuchen ebenfalls des Besançonschen Nährbodens. Da nun eben dieser relativ schwierig herzustellen ist, bemühte sich der genannte Autor, ein Surrogat an Stelle des Kaninchenblutes zu finden. In mit Serum- oder Ascitesflüssigkeit etc. versetztem Agar oder Bouillon konnte nie ein Wachstum von Streptobacillen erzielt werden und einige Tage nach dem Einbringen von streptobacillenhaltigem Materiale aus Blutagarkulturen in das Kondenswasser von Serumagarröhrchen ließen sich nicht mehr die Ducreyschen Bacillen, sondern nur schlecht färbbarer Detritus nachweisen. Sämtliche Versuche, durch die Anwendung künstlicher Hämoglobinpräparate die Herstellung des Nährbodens zu vereinfachen, mißlangen.

Auch nach Tomasczewski wachsen Streptobacillen ausschließlich auf Blutagar, Blutagarkondenswasser und nicht koaguliertem Blute.

Hat ein Bakteriologe vom Rufe eines BABES mitgeteilt, daß bei der Züchtung des DUCREYschen Mikroorganismus mit Ausnahme des GRIFFON-LE SOURDschen alle anderen gebrauchten Nährböden im Stiche lassen, haben ferner TOMASCZEWSKI und LIPSCHÜTZ auf einem anderen Medium als auf Kaninchenblut-Schiefagar oder in dessen Kondenswasser niemals Wachstum gesehen, so berichtet uns SERRA hingegen folgendes: „Der Streptobacillus des Ulcus molle, anfänglich auf Blutagar isoliert, läßt sich auch sehr gut auf gewöhnlichem Agar und allen anderen in der Bakteriologie gebräuchlichen Nährböden züchten.“ Meine diesbezüglich angestellten Versuche sind alle negativ ausgefallen, meine DUCREY-Bacillenstämme sind weder auf Agar noch auf Serumagar, ja nicht einmal auf Blutagarplatten gewachsen, die, ohne vor dem Vertrocknen geschützt zu werden, einfach in den Brutofen gestellt werden. SERRA beschreibt die auf gewöhnlichem Schiefagar gediehenen Kulturen als „einen dicken, erhabenen, schmutzigweißen, speckähnlichen, breiigen Ueberzug mit gebuchteten Rändern und meistens höckeriger, selten glatter Oberfläche.“ Ebenso wie diese Beschreibung muß uns das positive Impfresultat im Gelatinestrich und auf der Gelatineplatte befremden. Das Fortkommen so empfindlicher und nach übereinstimmender Angabe sämtlicher Autoren schwer züchtbarer Keime bei 20° ist ein Ergebnis, das mit den Befunden aller anderen Untersucher nicht in Einklang gebracht werden kann. Auch die mit solchen Kulturen an gesunden Menschen erzeugten Impfgeschwüre scheinen nach ihrer klinischen Beschreibung und ihrem Verlaufe keine typischen Ulcera mollia gewesen zu sein, denn die in den Versuchsprotokollen so oft verzeichnete, rasche Spontanheilung ist bei einem weichen Schanker ein immerhin seltenes Ereignis.

Die Bereitung der BESANÇONschen Nährbodens ist leicht, wenn man Assistenz zur Verfügung hat; die Carotis eines mit Aether leicht narkotisierten Kaninchens wird unter möglichst aseptischen Kautelen freipräpariert und nahe dem Unterkiefer abgebunden. Hierauf klemmt man das Gefäß mit einem Schieber ab, durchschneidet es und faßt das klaffende Lumen mit einer feinen Pinzette, ohne die Arterie dabei zu komprimieren. In vorher verflüssigten und dann auf 50° abgekühlten Agarröhrchen wird das lebenswarme Blut aufgefangen und mit einem Platinspatel innig gemischt. Es ist nicht ratsam, mehr Blut als ein Drittel der ursprünglichen Agarmenge einlaufen zu lassen, da sonst die Mischung nicht erstarrt und im Brutofen von der Wand der Eprouvette abrutscht. Andererseits muß sich in den schiefgelegten Röhrchen eine große Menge Kondenswasser bilden und der Nährboden intensiv durchfeuchtet sein; denn gerade eine starke Durchfeuchtung ist eine conditio sine qua non für ein üppiges Wachstum des Streptobacillus. Aus diesem Grunde müssen die Eprouvetten im Brutschrank mit Guttaperchapapier oder einem Gummihütchen verschlossen werden.

Das Ausgangsmaterial läßt sich auf verschiedene Weise gewinnen. TOMASCZEWSKI benützt hierzu primäre, an der Vorhaut sitzende Ulcera mollia mit positivem Streptobacillenbefund. Die Geschwüre werden nach Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung von 37° unter Kokainanästhesie exzidiert und in etwa 6—8mal erneuerter, auf 37° erwärmter physiologischer Kochsalzlösung leicht geschüttelt. Von dem so bereiteten Materiale wurde Gewebe des Geschwürsgrundes und Geschwürsrandes reichlich auf den Blutagar verimpft und im Brutschrank bei 36 oder 38° gehalten. SERRA wusch das Ulcus zunächst mit warmem sterilisiertem Wasser ab und exzidierte entweder den ganzen geschwürigen Teil oder schabte ihn vorsichtig mit einem sterilisierten VOLKMANNschen Löffel aus und verarbeitete das Material nach dem Verfahren von CASAGRANDI in einem Mörser mit sterilem Quarzsand unter Hinzufügen von destilliertem Wasser. LENGLET, FISCHER und LIPSCHÜTZ überimpften den Eiter des weichen Schankers auf die vorher gründlich desinfizierte Haut des Bauches oder des Oberarmes und benützten das Sekret der noch geschlossenen Impfpustel etwa am zweiten Tage nach der Inokulation. Ich habe zur Züchtung des Streptobacillus eine ganz bestimmte und klinisch wohlcharakterisierte Erscheinungsform des Ulcus molle herangezogen. Dieselbe findet sich besonders häufig bei Frauen, die ein weiches Geschwür an der Portio vaginalis längere Zeit hindurch unbemerkt herumtragen. Durch das ausfließende, hochinfektiöse Sekret entstehen rings um die Vagina und in der Umgebung des Vestibulum vulvae kleinste miliare Abszeßchen, sogenannte follikuläre Ulcera mollia. Bevor diese durchbrechen, enthalten sie fast ausschließlich den DUCREYschen Bacillus, denn die Natur hat hier Verhältnisse geschaffen, welche einer direkten Uebertragung schankrösen Eiters auf eine absichtlich gesetzte Hautläsion außerordentlich nahe kommen. Die Nachbarschaft eines

solchen noch nicht perforierten Pustelchens wird vorsichtig mit Sublimat, Aether und Alkohol gereinigt und dieses selbst mit einer sterilen Lanzette angestochen. Das ausfließende Eitertröpfchen fängt man mit einer Platinöse auf und beschickt damit ca. 8—10 Blutagarröhrchen, wobei darauf zu achten ist, daß auch das Kondenswasser infiziert wird. Nach 48 Stunden bereits erscheinen die morphologisch so wohlcharakterisierten Ketten im Kondenswasser (Taf. II, Fig. 2a).

Fischer schildert die Kondenswasserkulturen überaus anschaulich. Makroskopisch ist die Flüssigkeit durch kleinste Flöckchen leicht getrübt. Unter dem Mikroskope erblicken wir geradezu verblüffend lange Ketten. Sie ziehen meist geradlinig oder in leicht gekrümmten Lagen dahin. Die Ketten bestehen aus aneinander gereihten Bacillen. Die Mehrzahl der letzteren ist 1,2 μ lang, doch gibt es Formen, die bis zu 15 μ Länge erreichen, wo gewissermaßen eine Kette aus einem einzigen ungewöhnlich langen Bacillus besteht. Die Zwischenräume zwischen den Gliedern einer Kette sind ebenfalls von verschiedener Größe, bald sind sie nur schwer als schmale, kaum sichtbare Spalten zu erkennen, bald messen sie jedoch 0,3—0,4 μ. Ist die Kultur schon einige Tage alt, so treten eigentümliche Knäuelbildungen an den Ketten auf. Ist dieser Zustand eingetreten, so findet man auch regelmäßig „Schiffchenformen“ im Präparat. Im Kondenswasser degenerieren die Stäbchen außerordentlich schnell. Schon nach 5—6 Tagen erscheint ein großer Teil derselben gequollen und läßt sich nur noch schlecht färben. Alle diese Bacillen in Kettenform werden, worauf Lenglet zuerst hinwies, durch eine „substance glaireuse“ zusammengehalten, d. h. sie liegen in einer gemeinsamen Schleimhülle. Schon im ungefärbten Präparat im hängenden Tropfen kann man dieselbe sehen, besser jedoch noch, wenn man die Präparate in sehr stark verdünnter Ziehlscher Lösung 24 Stunden lang färbt. Man sieht dann, daß die intensiv rot gefärbten Bacillen in einer gefärbten bandförmigen Substanz eingebettet liegen (Taf. II, Fig. 2b).

Doch nur in den seltensten Fällen sind schon in der ersten Kultur, die wir von dem Eiter angelegt haben, Ducrey-Bacillen rein aufgegangen. Die relativ größte Anzahl derselben enthält das Kondenswasser, auf dem Schiefagar finden sich andere harmlose Saprophyten der Haut. Mit ziemlicher Konstanz beobachtete ich das Auftreten kleiner, intensiv weißer, stark opaker Kolonien, die leicht zusammenfließen und aus kurzen plumpen gram-positiven Stäbchen in Form und Gestalt der Pseudodiphtheriebacillen bestehen; schon Zeissl hat auf die eigentümliche Symbiose dieser Pseudodiphtherideen mit dem Ducrey-Bacillus hingewiesen. Zur Weiterzüchtung der Streptobacillen eignet sich am besten das infizierte Kondenswasser. Man taucht eine Platinöse in eben dieses und impft mit ein und demselben Tropfen mehrere Blutagarplatten. Die Plattenkulturen werden in eine gut schließende feuchte Kammer gestellt, um sie vor dem Austrocknen zu schützen und im Brutofen beobachtet.

Am 3. Tage erscheinen kleinste bis hirsekorngroße, anfänglich nicht konfluierende Pünktchen; sie wachsen in den folgenden Tagen bis zu 2 mm im Durchmesser heran und sind leicht über dem Nährboden erhaben. Anfänglich zeigen sie Kugelform, später sinkt der Scheitel der Calotte etwas ein, so daß ein kleines gedelltes Plättchen an deren Stelle tritt. Hat man eine große Menge in Reinkultur ausgesät, so bleiben die Kolonien im Zentrum des Impfstriches gegenüber

den peripher gelegenen im Wachstum zurück; es entsteht das Bild eines gekerbten Bandes, wie es für Gonokokken als charakteristisch beschrieben wird. Im auffallenden Lichte sind die Kulturen fast vollständig farblos, intensiv schleimig glänzend, im durchfallenden zeigen sie auf dem roten Hintergrunde einen grauweißen Farbenton (Taf. III, Fig. 6).

Ferner verändern DUCREY-Bacillen den Nährboden in keiner Weise. Sie bewirken weder Hämolyse noch Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin. Die Kolonien lassen sich leicht auf dem Nährboden verschieben, jedoch schlecht abheben, da sie nur wenig an der Nadel haften. Versucht man ein kleines Partikelchen auf dem Deckglas zu zerreiben, so gelingt dies schwer, weil die einzelnen Ketten innig miteinander verflochten und verfilzt sind. Ein solches in gewohnter Weise angefertigtes Deckglaspräparat zeigt kleinste, dünne, gramnegative Stäbchen, welche selten die charakteristische Lagerung erkennen lassen. Die fadenförmigen Bakterienverbände sind durch das Aufschwemmen in einem Wassertropfen zerrissen worden: die Bacillen, nebeneinander, hintereinander, oft auch in Winkelstellung gruppiert, nehmen den Farbstoff in verschiedener Weise an, manche scheinen intensiv tingiert, andere wieder bipolar, nach Art der Pestbacillen gefärbt. Mitunter sieht man, besonders in älteren Kulturen, lange, ungegliederte Fäden, die in continuo in eine gegliederte Kette übergehen können.

Das fehlende Tiefenwachstum der Streptobacillenkolonie ermöglicht es, Klatschpräparate herzustellen, die ich in folgender Weise gewann: Ein gut gereinigtes Deckglas wird vorsichtig auf eine isolierte Kultur gelegt und rasch abgehoben; der Streptobacillenverband haftet in toto und läßt sich unversehrt abklatschen. Man bringt einen Tropfen verflüssigter Gelatine auf einen Objektträger und schließt in denselben das Präparat ein. Die nunmehr in einem durchsichtigen Medium suspendierte Kolonie ist der mikroskopischen Untersuchung ohne weiteres zugänglich. Sie zeigt im durchfallenden Lichte eine leicht gelbliche Eigenfarbe, das Zentrum etwas dunkler als die peripheren Partien. Der Bakterienhaufen scheint an seiner Oberfläche granuliert, seine Grenzkontur verläuft unscharf, wellenförmig geschlängelt.

Ueber die feineren Details gibt uns die Beobachtung in Dunkelfeldbeleuchtung Aufschluß. Nach vollständiger Abblendung der zentralen Strahlen sehen wir die Kolonie als eine hell aufleuchtende weiße Kugel, die sich plastisch von dem tiefschwarzen Hintergrunde abhebt. Deutlich erkennt man ihre Zusammensetzung aus feinsten, innig miteinander verflochtenen Fäden, welche sich gegen den Rand zu in gewundene, scheinbar in die Umgebung kriechende streptotricheenähnliche Gebilde auflösen. Wurde die Klatschkultur des Milzbrandbacillus mit einem Lockenhaupt verglichen, so ähnelt dieses Bild wohl am meisten einem aus dünnster Seide gewickelten Knäuel. Die auf die angegebene Art auf das Deckglas übertragene Kolonie kann man auch an der Luft trocknen und in der Flamme fixieren. Mit Fuchsin gefärbt, scheint sie im Zentrum tief dunkelrot, ohne Struktur, fast homogen. In den Randpartien hingegen zersplittert das dicht geflochtene Gefüge in dünnste, zart gegliederte Ketten, die untereinander arabesken- und guirlandenförmig verschlungen sind (Taf. III, Fig. 5). Auffallend ist das Vorkommen scheinbar isolierter

Bacillenverbände, die mit der Mutterkolonie nicht zusammenhängen. Da dem Ducreyschen Bacillus jegliche Eigenbewegung mangelt, müssen wir uns vorstellen, daß eben jene Kettenglieder, welche die abseits liegenden Fäden mit dem Kerne des Knäuels verbanden, bei der Anfertigung des Klatschpräparates am Nährboden haften blieben.

Nicht bloß aus primären Schankergeschwüren, auch aus venerischen Bubonen konnten Tomasczewski und Lipschütz Streptobacillen kultivieren und hierdurch beweisen, daß die Virulenz der Bubonen mit dem Gehalte an spezifischen Erregern zusammenfällt. Die Versuche Tomasczewskis, der eine Wachstumshemmung seiner Reinkulturen durch erhöhte Temperaturen beobachtete, klärten uns darüber auf, weshalb der Eiter eröffneter Bubonen oft erst einige Tage nach der Inzision inokulabel ist.

Uebertragungsversuche.

Sollten die aus den pathologischen Sekreten isolierten Streptobacillen tatsächlich als Erreger anerkannt werden, dann mußte es gelingen, mit den Reinkulturen typische Ulcera mollia zu erzeugen. Fischer, Lipschütz und Tomasczewski haben dieses experimentum crucis am eigenen Leibe ausgeführt und durch Inokulation ihrer Stämme ein alle klinischen Charaktere des weichen Schankers aufweisendes Geschwür hervorgerufen.

Uebertragungsversuche des Eiters weicher Geschwüre auf Tiere wurden schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von Turenne, Welz, Diday u. a. angestellt. Alle diese Autoren versäumten es jedoch, den bakteriologisch einwandfreien Nachweis der spezifischen Natur ihrer Impfgeschwüre zu erbringen. Erst Nicolle gelang es in dem Inokulationsulcus eines Affen, sowohl im Eiter als in Gewebsschnitten Streptobacillen mikroskopisch festzustellen.

Tomasczewski hat 1903 mit sicheren, aus venerischen Bubonen gezüchteten Reinkulturen je einen Kronen- und einen Javaaffen an der Bauchhaut infiziert. Bei dem erstgenannten Versuchstiere entstanden Geschwüre, die „klinisch und makroskopisch alle charakteristischen Merkmale des weichen Schankers besaßen“ und aus deren Sekret auf Blutagar Kulturen aufgingen, die beim Menschen wiederum Ulcera mollia erzeugten. Die gleichen Impfresultate erhielt er bei dem Javaaffen, nur hatten die Inokulationsulcera einen abortiven Verlauf. Die Empfänglichkeit verschiedener Affenarten scheint demnach eine verschiedene zu sein, eine Tatsache, die schon Nicolle gefunden hatte.

Die Verimpfung des Ulcus venereum auf die Hornhaut, die Thibierge, Ravaut & le Sourd ohne Erfolg bei Affen versucht haben, ist Fontana beim Kaninchen gelungen. Der genannte Autor experimentierte mit Geschwürssekret und nicht mit Reinkulturen. Unter einer Gesamtzahl von 25 Inokulationen können 7 als positiv betrachtet werden, indem auf die Einimpfung eine Keratitis folgte. Bei einem dieser Versuche inokulierte Fontana das Sekret von primären venerischen Geschwüren der Genitalien, bei den übrigen den weniger unreinen Eiter aus experimentell erzeugten Ulzerationen an der Innenfläche des Oberschenkels der Patienten. Der Verlauf der Impfkeratitis gestaltete sich folgendermaßen: In den ersten Tagen entstand eine intensive Hyperämie an der Conjunctiva bulbi und

eine Hornhauttrübung an der Impfstelle. Am 4. und 5. Tage bildeten sich auf der Cornea kleine Geschwürchen, es sammelte sich eitriges Sekret in den Lidrändern und im inneren Augenwinkel. Am 9. und 10. Tage zeigten die Ulzerationen die Tendenz kleiner zu werden und in kurzer Zeit heilte der ganze Prozeß spontan. Eine Reinfektion war zweimal hintereinander möglich, jedoch zeigte jede neue Affektion einen geringeren Intensitätsgrad. Die Keratitis war von einem Kaninchen auf ein zweites übertragbar, wenn man kleine Stückchen der infizierten Cornea in die vordere Kammer einbrachte. In der erkrankten Hornhaut konnte FONTANA mikroskopisch DUCREY-UNNAsche Bacillen nachweisen und mit dem genannten Materiale bei einem Menschen ein Ulcus erzeugen, welches am 5. Tage nach der Inokulation in seinem Eiter Streptobacillen enthielt.

Virulenzsteigerung und Immunitätsreaktionen.

HIMMEL züchtete Streptobacillen in defibriniertem Meerschweinchenblut. Injizierte er solche Kulturen einem Meerschweinchen unter die Haut oder in die Bauchhöhle, so entstand rasch ein eitriges Exsudat und 24 Stunden nach der Impfung waren alle eingeführten Bakterien von weißen Blutkörperchen aufgenommen. Diese hervorragend leukotaktische Wirkung erklärt es vielleicht, weshalb eine Allgemeininfektion weder bei den Versuchstieren noch beim Menschen zustande kommt, denn an allen Einbruchspforten werfen sich den pathogenen Keimen Scharen von Leukocyten entgegen. Beim Versuchstiere wird auf diese Art das Virus schon an Ort und Stelle unschädlich gemacht, beim Menschen kann es mitunter noch in die regionären Lymphdrüsen vordringen und geht erst dort durch rasche Abszeßbildung zugrunde.

Erzeugte HIMMEL durch Einbringen von steriler Bouillon ein leukocytenhaltiges Exsudat in der Bauchhöhle und injizierte 24 Stunden nachher eine Reinkultur, so wurden die Mikroben noch rascher vernichtet als bei den Kontrolltieren. Bei hungernden oder tuberkulösen Meerschweinchen hingegen, die infolge des schlechten Allgemeinzustandes keine ausgiebige Leukocytenemigration aufbringen konnten, waren Streptobacillen 5 Tage lang auf dem Peritoneum nachweisbar. Ständig bei 37° gehaltene Impftiere verhielten sich so wie mit Bouillon vorbehandelte, dauernd intensiver Kälte (4—5°) ausgesetzte wie hungernde oder tuberkulöse. Diese Experimente erklären vielleicht, warum der weiche Schanker bei herabgekommenen Patienten langsamer heilt als bei sonst gesunden und kräftigen Individuen.

Eine Virulenzsteigerung der Mikroben durch Züchtung in Kollodiumsäckchen ist weder HIMMEL noch SERRA gelungen. HIMMEL konnte durch Opium oder Diphtherietoxin die Empfänglichkeit seiner Impftiere nicht erhöhen. Dieselben wurden jedoch durch Injektion einer verdünnten Milchsäurelösung (4 Tropfen auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Peritonealhöhle derart sensibilisiert, daß eine nachfolgende Infektion mit Streptobacillen, ohne Leukocytose hervorzurufen, in 24 Stunden zum Tode führte. Aus dem Herzblut gingen Reinkulturen auf. Diese waren nun so virulent, daß schon $^1/_2$ Tropfen Milchsäure genügte, um das Tier für sie empfänglich zu machen. Die neuerlich aus dem Blute gewonnene Kultur tötete Meerschweinchen ohne Vorbehandlung mit Milchsäure, und folgende Tierpassagen steigerten die Virulenz des Stammes derart, daß $1^1/_2$ ccm der Reinkultur in 12—20 Stunden den Tod des Impftieres bewirkten. Gestützt auf die Versuche BESREDKAS, der ein Ausbleiben der Agglutination und Phagocytose in die Bauchhöhle eingebrachter Typhusbacillen beobachtete, wenn vorher ein Antikomplementserum injiziert worden war, behandelte HIMMEL ein Meerschweinchen zuerst mit einem „Antialexin" und infizierte es hierauf mit einer Schankerkultur. Eine Viertelstunde später enthielt das Exsudat nur sehr wenig Leukocyten, die keine Bacillen aufwiesen, während das Kontrolltier bereits Agglutination und geringe Phagocytose zeigte. Nach

6—8 Stunden jedoch boten beide den gleichen mikroskopischen Befund. Himmel bereitete nun ein stärkeres Antialexin, welches imstande war, die Wirkung der $2^1/_2$-fachen Dosis eines gegen Kaninchenblutkörperchen gerichteten Meerschweinchenimmunserums aufzuheben. Zwei Tropfen dieses Antialexins und 5 Tropfen Meerschweinchenimmunserum ergaben, mit einem Tropfen Kaninchenblut-Aufschwemmung zusammengebracht, Hemmung der Hämolyse. Injizierte man nun 4 ccm dieses stärkeren Antialexins und hierauf 10 Minuten später eine Schankerkultur in die Bauchhöhle des Versuchstieres, so ging dasselbe nach 24 Stunden ein, während 2 Kontrolltiere am Leben blieben. Das Herzblut des ersteren ergab eine Reinkultur. Bei den nun folgenden Tierpassagen verabreichte Himmel das Antialexin in absteigender Dosis — stets um $^1/_2$ ccm weniger — und steigerte hierdurch die Virulenz der Streptobacillen in dem Maße, daß sie schließlich auch ohne vorherige Einverleibung von Antialexin ein Meerschweinchen von 200 g in 16—24 Stunden zu töten vermochten.

Serra versetzte das Blutserum normaler und an Ulcus molle leidender Menschen mit einer Aufschwemmung von Streptobacillen und beobachtete, daß das Serum seiner Patienten die Bakterien stets in der Verdünnung 1:50 agglutinierte, während normales Serum keine Wirkung ausübte. Ein endgültiges Urteil über diese Agglutinine behält sich der genannte Autor noch vor, da genügend zahlreiche Kontrolluntersuchungen an Gesunden oder anderweitig Erkrankten nicht angestellt wurden. Dasselbe gilt meines Erachtens von den Ergebnissen Gallias, der sich bemühte, im Blute von Ulcus-molle-Patienten mit Hilfe der Bordet-Gengouschen Methode der Komplementablenkung spezifische Ambozeptoren nachzuweisen. Gallia gewann das Antigen auf zweierlei Weise. Er zerrieb erstens schankröses Gewebe, welches durch Auskratzen eines weichen Schankers auf dem scharfen Löffel zurückgeblieben war, in physiologischer Kochsalzlösung, zentrifugierte es und inaktivierte die klare Flüssigkeit bei 56°. Zweitens bereitete er sich eine Aufschwemmung von Streptobacillen, die auf Blutagar gewachsen waren. Bei 3 von 4 untersuchten Patienten behauptet nun Gallia, Hemmung der Hämolyse beobachtet zu haben. R. Müller und ich versuchten seinerzeit ebenfalls mittels der Komplementfixation Antikörper im Blute Ulcus-molle-Kranker nachzuweisen, und zwar benützten wir Streptobacillenextrakt als Antigen und als Ambozeptor das Serum von Patienten, die an venerischen Bubonen litten und hoch fieberten. Wir gingen von dem Gedanken aus, daß die fiebernden, mit Streptobacillen infizierten eher noch als die nicht fiebernden spezifische gegen den Erreger gerichtete Substanzen im Serum enthalten müßten. Doch waren wir niemals in der Lage, eine Hemmung der Hämolyse feststellen zu können.

Literatur.

Aubert, Lyon méd., 1882, Nr. 32.

Babes, Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. 3, 1903.

Bärensprung, Charité-Annalen, Bd. 6, 1855 und Bd. 9, 1860.

Bassereau, Traité des maladies de la peau symptomatiques de la Syphilis, Paris 1852.

Bessançon, Griffin & le Sourd, Annal. de dermat. et syph., 1901.

Bois de Loury, zit. nach Siebert.

Buschke, Kongreßber. der deutschen dermatologischen Gesellsch. in Graz, 1895, S. 512.

Cheinisse, Annal. de dermatol. et syph., 1894, p. 277.

— Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 38, 1897.

Clerc, Traité pratique des maladies veneriennes, Paris 1866.

Colombini, Commentario clinco delle malattie cutanee etc. 1893 et 1894. Internat. klin. Rundschau, 1894, Nr. 31, 34, 36; Gazetta degli ospedali, Nr. 2, Milano 1896.
Dubreuil & Lasnet, Arch. clinique de Bordeaux, ref. Annal. de dermatol. et syph., 1894, p. 607.
Ducrey, Habilitationsschrift, Giorn. ital. delle mal. vener., 1889, p. 377.
— Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 9, 387, 1889.
Emery & Sabouraud, Annal. de dermatol. et syph., 1896.
Ferrari, Gazz. degli ospedali, 10. VI. 1885.
Finger, Vierteljahresschr. f. Dermatol. u. Syph., 1885.
— Wien. allgem. med. Zeitung, 1887.
— Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten, Wien 1908.
Fischer, Inaug.-Diss. Berlin, 1903.
Fontana, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 57, 1911.
Fournier & Soeper, zit. nach Siebert.
Gallia, Annal. de maladies veneriennes, T. 2, 1907.
Grouven, Ref. Unnas Monatshefte, 1906.
Grünfeld, zit. nach Nobl.
Himmel, Annal. Pasteur, T. 15, p. 928, 1901.
Hoffmann, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 30; Verhandl. d. Berl. dermat. Gesellsch., 1902/03; Dermat. Zeitschr., Nr. 20.
Istomanoff & Aspianz, Protokoll der kaiserl. kaukas. med. Ges., 1. XII. 1897, Nr. 10.
Jadassohn, Handbuch von Epstein und Schwalbe, Bd. 3, Teil 1, 1900.
Juranowsky, zit. nach Siebert.
Kaposi, Syphilis der Haut und der angrenzenden Schleimhäute, Wien 1873.
Koeppler, Inaug.-Diss. Rostock, 1907.
Krefting, Arch. f. Dermat. u. Syph., Suppl. 2, S. 41, 1892.
Lenglet, Bull. de la soc. de dermat., T. 11, 1898; Annal. de dermat. et syph., 1901.
Lindner, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 55, 1910.
Lipschütz, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 76 u. 77, 1905.
Loth, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 26, 377, 1898.
de Luca, Gazz. degli ospedali, 1886, Nr. 38—41.
Mannino, Ingrassia, Nr. 4, Palermo 1885.
v. Neumann, J., Handbuch von Nothnagel, II. Aufl., Bd. 23.
Nicolle, Recherches sur le chancre mou. Thèse de Paris, 1893.
Nisbeth, First lines of theory and practice in venerial diseases, Edinbourg 1737.
Nobl, Pathologie der blenorrh. u. vener. Lymphgefäßerkrankung, Wien 1901.
Pache, zitiert nach Siebert.
Pappenheim-Unna, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 35, 1903.
Petersen, O., Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 29, 1894.
Petersen, W., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 13, 1893.
Pick, Die Lehre vom syphilitischen Contagium, 1860, von Auspitz.
— Handbuch von Petzoldt und Stintzing, Bd. 6, 1895.
Pospelow, Atlas seltener Hautkrankheiten, Taf. VI, ref. Unnas Monatsh., Bd. 11, 409.
Ricord, Traité pratique des maladies vénériennes, Paris 1838.
Rille, Kongreß der deutschen dermat. Ges., Graz. 1895.
Rollet, De la Pluralité des maladies vénériennes, Paris 1860.
Serra, Dermatol. Zeitschr., Bd. 14, 1907.
Siebert, Med. Klinik, 1905, Nr. 48.
Sigmund, Wiener med. Jahrb., 1861, H. 4.
— Wien. med. Wochenschr., 1864, Nr. 6.
— Syphilis und vener. Geschwürsformen in Billroths Handb. d. Chir., 1870.
Stein, R. O., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, 1908.
Strauss, Annal. de dermat. et syph., 1885, Nr. 1 et 9.
Tanturri, Sull eterogenia dell' ulcera non sifilitica. Morgagni, Vol. 8, 1873.
Thibierge, Ravaut, le Sourd, Ann. de dermat. et syph., 1905, H. 10.
Tomasczewski, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 12, 1885.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, H. 2, 1903.
— Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 26.
— Habilitationsschrift, Halle 1904. Arch. f. Dermat. u. Syph., 1904.
Träghardt, Hosp. Tidende, Bd. 2, Nr. 6, 1879; Berghs Ref. in Virchow-Hirschs Jahresber., 1879, S. 523.

Turenne, zitiert nach Tomasczewski.
Ullmann, Wien. med. Wochenschr., **1902.**
Unna, Histopathologie der Haut. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 15, S. 485, **1892**; Bd. 21, S. 61, **1895.**
Widal, Ann. de dermat. et syph., T. 9, **1877—1878.**
Vignes, Presse médic., 19. VII. **1899.**
Wiggleworth, Arch. f. Dermat., **1878.**
Zeissl sen., Lehrbuch der Syphilis, Erlangen **1871.**
v. Zeissl, M., Wien. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 2 u. 3.
— Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, **1902.**
Zieler, Centralbl. f. allg. Pathol., Bd. 14, **1903.**



Ulcus molle serpiginosum ex bubone in inguine.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

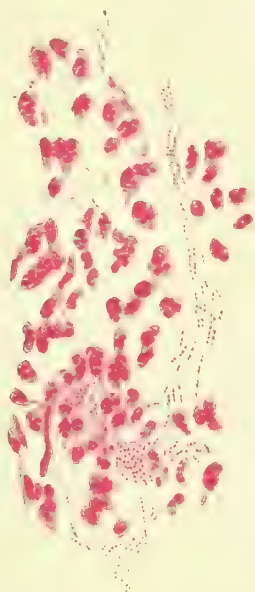


Fig. 1.



Fig. 2.

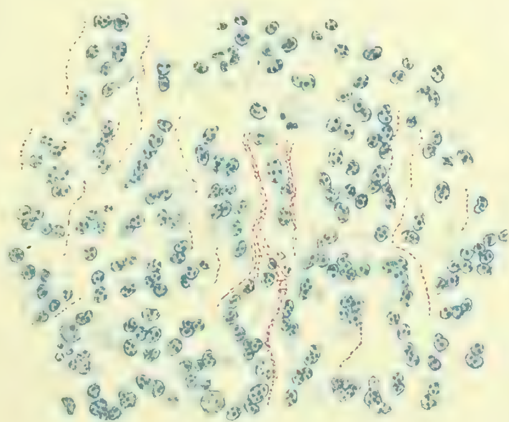


Fig. 3.

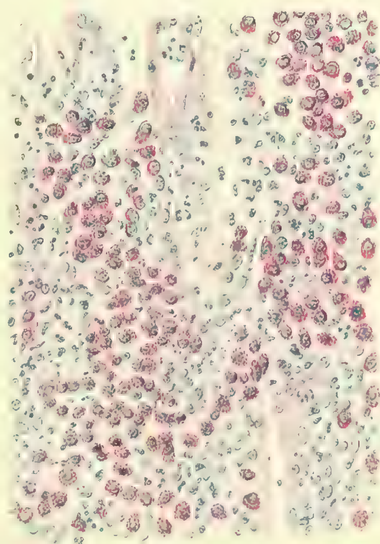


Fig. 4.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**



Fig. 5.

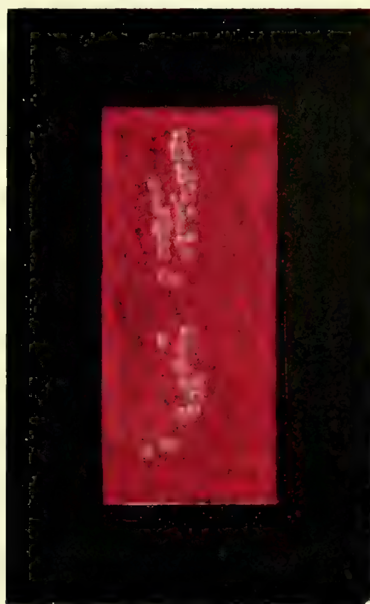


Fig. 6.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

XX.

Das Rhinosklerom (Sklerom).

Von

Prof. **Victor Babes**

in Bukarest.

Mit 1 Tafel und 2 Figuren im Text.

I. Historische und klinische Bemerkungen.

Im Jahre 1870 beschrieb Hebra eine zellige Neubildung der Nase, welche ziemlich häufig an der Wiener dermatologischen Klinik zur Beobachtung kam. Dieselbe charakterisiert sich als eine Verbreitung und Schwellung des Naseneinganges und der angrenzenden Lippenpartie, indem diese Teile, besonders die Haut, die Schleimhaut, die Nasenflügel und die Nasenscheidewand von flachen oder erhabenen wulstigen, scharf begrenzten oder verschmelzenden Knoten, Wülsten oder Platten von ungewöhnlicher, knorpelartiger Härte eingenommen sind. Die Decke über den Knoten ist gespannt, fixiert, und oft kahl, glänzend, öfters teleangiektatisch, trocken und rissig, oft mit tiefen Rhagaden versehen. Die Geschwülste entwickeln sich langsam, indem dieselben nach 4—5 Jahren etwa 4—5 cm im Durchmesser halten und 20 Jahre alte Geschwülste nicht selten sind. Dieselben sind gewöhnlich schmerzlos, ohne irgendwelche Reaktion, ohne Infiltration, Oedem oder Entzündung der Umgebung. Die Wucherung bedingt eine Verengerung der Nasenhöhle und schreitet nach den tieferen Teilen, ferner auf die Lippe, auf das Periost, auf die Tränenwege, den alveolaren Fortsatz, ebenso in den Knorpel in Form von harten Wülsten fort. Die Knoten verändern sich sehr wenig, erweichen nicht, zeigen progressives Wachstum und keinerlei Involution. Nach Exstirpation reproduzieren sich die Knoten bald wieder. Es ist eigentümlich, wie leicht das Messer beim Einschneiden der Knoten eindringt. In



Fig. 1. Ein Fall von Rhinosklerom aus Rumänien.

manchen Fällen erscheint beim Einschneiden eine etwas milchige Flüssigkeit, etwa wie beim Carcinom, doch zeigte sie sich in mehreren mir zugänglichen Fällen nicht. In der abgeschabten Flüssigkeit findet man in der Regel unter dem Mikroskop keine Bakterien. Die Geschwulst bleibt gewöhnlich lokalisiert und hat auf das Gesamtbefinden wenig Einfluß. In seltenen Fällen (Róna) findet sich Schwellung und Invasion von Kapselbacillen der regionären Lymphdrüsen. Mit der Zeit stellt sich infolge mangelhafter Ernährung und Luftzufuhr Marasmus ein. Hierzu kommt noch die Verbreitung der Geschwulst auf den Rachen und namentlich auf den oberen Teil des Larynx, indem auch dort Infiltrationen und Knoten sowie manchmal Geschwüre auftreten, welche oft zu erheblicher Stenose führen. Selten ist der Larynx primär ergriffen.

Weber hat in einer Mitteilung über eigentümliche Schleimhauthypertrophien der Nasengegend die Gewebe dieser ihm fremdartig erscheinenden Geschwülste als sarkomatös bezeichnet (Perisarkom der Nase), doch ohne weitere histologische Angaben. Kaposi fand beim Rhinosklerom eine kleinzellige dichte Infiltration des Corium und der Papillen ohne Entartung der Zellen und stellte diese Bildung dem kleinzelligen Sarkom an die Seite. In diesem Sinne äußerte sich auch besonders Weinlechner und Mikulicz, welch letzterer in der Geschwulst noch eigentümliche große geschwellte Rundzellen beschreibt.

Im Jahre 1882 beschrieb v. Frisch in Wien einen Bacillus im Innern des Rhinoskleromgewebes und konnte denselben auch züchten. Dieser Bacillus wurde dann von verschiedenen Autoren bestätigt und als Rhinosklerombacillus bezeichnet. Eigentümlich ist die geographische Verbreitung der Krankheit. In Oesterreich, in Böhmen und Galizien kommt dieselbe häufig vor (Weinlechner, Mikulicz, Geber, Neumann, Frisch, Chiari, Klebs, Eppinger), auch in Ungarn ist sie nicht selten (Schwimmer, Babes, Róna, Marschalko), ebenso in Rumänien (Babes, Petrini, Dimitriadi), während sie in Deutschland und Frankreich, wo ich dieselbe zuerst im Jahre 1882 in einem Falle von Verneuil diagnostizieren konnte, wenig bekannt ist. Auch in Italien (Tantari, Rici, Pellizzari), in Rußland (Pawlowski) und Mittelamerika (Guevara, Alvarez) werden Fälle beschrieben, während in anderen Gegenden solche sehr selten zu sein scheinen. In den Vereinigten Staaten von Nordamerika scheinen nur von außen eingeführte Fälle vorzukommen (Mayer, Toeplitz, Krender etc.).

II. Gewebsveränderungen.

Die Hauptmasse der Neubildung besteht nach unseren Untersuchungen (1884) aus einem Rundzellengewebe, welches eine Menge von Bindegewebszügen enthält und die ursprüngliche Textur vollkommen zerstört; es scheint, daß die Blut- und Lymphgefäße den Ausgangspunkt der Infiltration abgeben, da die Zellen der Adventitia und ihrer Umgebung reichlich proliferieren. Wir wollen unsere Beschreibung der genaueren Struktur dieser Geschwulstform in Kürze wiedergeben.

Die Epidermis erscheint mäßig atrophisch, stellenweise papillenlos, leukocytenhaltige Vakuolen enthaltend, hier und da mit spärlichen Härchen versehen. Die Talgdrüsen stellenweise proliferierend oder erweitert, in der Tiefe einzelne Schweißdrüsen, deren Knäuel entrollt

und gestreckt sind. Unmittelbar unterhalb der Epidermis breiten sich weite Lymph- und Blutgefäße aus, zwischen denselben ist fast embryonales lockeres Gewebe mit großen Fibroblasten und breiten kernhaltigen Fasern. Dann folgt namentlich in der Umgebung der Schweißdrüsen, der Venen und Kapillaren und auch dieser letzteren Wandung ergreifend, ein Netzwerk dichter, klein rundzelliger und kurz spindelzelliger Wucherung, deren weite Lücken entweder Arterien mit sehr verdickter und sklerotischer Adventitia mit einem ungemein reichlichen Netzwerk elastischer Fasern oder an ähnlichem elastischem Gewebe reiches Bindegewebe einnehmen, zwischen diesen Gebilden finden sich zahlreiche Plasmazellen und polynukleäre Leukocyten. Die Dichte der zelligen Wucherung nimmt in der Tiefe zu und stellt hier ein alveolär gruppiertes Gewebe dar, dessen Zellen oft vergrößert (etwa 20 μ), oft hyalin, schleimig oder schaumig gequollen sind; in denselben finden sich manchmal Kerne in direkter Teilung oder aber ein großer, blasser Kern, Mikuliczsche Zellen. Zwischen den Zellen liegen häufig freie rote Blutkörperchen. Der in der Geschwulst eingebettete Anteil des Nasenknorpels ist in seinen peripheren Anteilen faserig geworden, hier und da verkalkt, selbst verknöchert, in der Tiefe stellenweise durch Proliferation und Entartung der Knorpelkapsel cystenartig. — Die in der Geschwulst befindlichen Muskelfasern sind stellenweise hypertrophisch, proliferierend oder entartet. Die Nerven zeigen zum Teil alle Stadien neuritischer Entartung, zum Teil ist deren interfaszikuläres Bindegewebe ungemein gequollen, strukturlos geworden. In und um der Geschwulst finden sich viele Mastzellen, deren Körner Bakterien vortäuschen können.

Ueber das Wesen des Rhinoskleroms liefert der histologische Befund insofern keine Aufklärung, als man selbes als eine sarkomähnliche Neubildung oder aber als einen chronischen Entzündungsprozeß auffassen kann. Es frägt sich noch, ob die von Frisch in einer Reihe von 12 Beobachtungen im Innern der Neubildung gefundenen Bakterien, welche durch Anilinfärbung als kleine kurze Bacillen darzustellen sind, in der Tat die Neubildung verursachten. Diese Bacillen kommen in aufgeblähten Zellen, welche den Durchmesser von embryonalen Zellen um das 3—4-fache übersteigen (Mikuliczsche Zellen), ungemein reichlich vor, und Frisch hält gerade diese Vergrößerung der Zellen für die Folge des Bakterienreizes, auch in den spindelförmigen Zellelementen waren solche Bacillen nachweisbar. Als Schlußfolgerung seiner Beobachtung glaubt Frisch eine eigentümliche, bloß dem Rhinosklerom zukommende Form von Bakterien annehmen zu dürfen.

Cornil & Alvarez sowie ich haben im Jahre 1885 aus St. Salvador stammende Rhinoskleromanteile untersucht und konnten das Verhalten der Bakterien zum Gewebe genauer verfolgen. — Die Bakterien bilden Stäbchen von 0,5—0,8 μ Breite, 1,5—3 μ Länge. Dieselben sitzen gewöhnlich in größeren Gruppen von 10—30 oder mehr Exemplaren in einer großen Zelle, namentlich im Innern von Protoplasmalücken, indem die Zellsubstanz der großen Zellen ein ziemlich weitmaschiges Reticulum darstellt. Eine durch verschmelzende Kapselsubstanz vereinigte ovoïde Bakterienmasse erfüllt oft die ganze Zelle.

Die histologischen Veränderungen sind in anderen Fällen einigermaßen verschieden, indem namentlich die Epidermis oft wenig verändert erscheint, die Hornschicht verdickt sein kann, ebenso die

Eleïdinschichte. Die Papillen sind über den tieferen Infiltrationen erhalten, oft mit Gefäßerweiterungen und zahlreichen Granulationszellen. Die Talgdrüsen und die Schweißdrüsen sind mehr distanziert und namentlich später öfter erweitert. In allen Fällen konnte ich eine Verdickung der Gefäßwände sowie reichliches elastisches Gewebe in der Umgebung derselben konstatieren, während dasselbe im Bereiche der Zellwucherung schwindet. Besonders interessant ist das genauere Studium der verschiedenen zelligen Elemente der Geschwulst. Schon im Jahre 1884 hatte ich beton, daß es sich um pertivaskuläre Elemente, nach Unna um Plasmazellen handelt, welche nach diesem Autor durch schleimige Quellung die Mikuliczschen Zellen bilden. Dieselben sind rundlich, oval, etwa 20 μ im Durchmesser mit einem oder mehreren, gewöhnlich großen blassen, in anderen Fällen mit geschrumpften dislozierten Kernen mit retikuliertem Protoplasma; sie bilden kleine Gruppen, von fein fibrillärem Bindegewebe und von Wanderzellen umgeben. Die großen Zellen zeigen anfangs öfters deutliche Karyokinesen.

Was die Topographie der Bacillen in der Geschwulst betrifft, scheinen dieselben bei beginnenden Fällen seltener zu sein, ebenso wie die Mikuliczschen Zellen, welche bald an der Oberfläche, bald in der Tiefe auftretend, Gruppen bilden und sich später auf die ganze Geschwulst erstrecken, indem eine Zelle die Nachbarzelle infiziert. Uebrigens konnte ich mich Dittrich gegenüber überzeugen, daß die Frequenz der größeren Zellen an verschiedenen Stellen der Geschwulst verschieden ist, indem z. B. die Teile zunächst dem Knorpel, sowie die die Nasenhöhle ausfüllenden weicheren Wucherungen schon von Anfang an zahlreiche Mikuliczsche Zellen sowie die Bacillen aufweisen (Babes, Mirbelli usw.), während Dittrich glaubte, der Reichtum an diesen Zellen hänge bloß vom Alter der Geschwulst ab.

Die Annahme Dittrichs, daß die von Cornil beschriebenen hyalinen Kugeln Zellagglomerate sind, ferner daß die großen Zellen zuerst in der Tiefe erscheinen, ist nicht aufrechtzuerhalten, indem wir selbst, Unna u. a. die großen Zellen mehr an der Oberfläche fanden. Die hyalinen Kugeln oder die hyalin degenerierten Zellen wurden namentlich von Frisch, Wolcovicz, Mirbelli und Noyes genau studiert, welche Autoren nirgends eine Verschmelzung konstatieren konnten. Auch die ursprüngliche Annahme von Alvarez, als ob die Bacillen nur in Lymphspalten lebten, ist nicht gerechtfertig, indem ich sie in isolierten Zellen und namentlich auch (gegenüber den Angaben der Autoren) in polynukleären Leukocyten fand und alle Stadien der Entartung derselben unter dem Einfluß der Bacillen verfolgen konnte. Die Gruppierung der großen Zellen kann auf die Infektion der benachbarten Plasmazellen zurückgeführt werden, indem es unverständlich wäre, wie dieselben durch Druckwirkung zustande kommen könnten, wie dies Dittrich meint. Allerdings üben die porösen Zellen einen Reiz auf das Gewebe aus, so daß dieselben oft von einer Zone dichter stehender Leukocyten umgeben sind.

Unna unterscheidet zweierlei große Zellen beim Rhinosklerom, zunächst die von Mikulicz beschriebenen, hydropisch aufgetriebenen und dann die von Pellizzari beschriebenen hyalin entarteten Zellen, von welchem Mirbelli behauptet, daß dies von Bacillen eingenommene Zellen seien, indem die Kapselsubstanz hyalin verändert und

verschmolzen sei und die Umwandlung der Zelle in hyaline Kugeln bedinge.

Nach Mikulicz & Unna sind es namentlich die großen Zellen mit retikuliertem Protoplasma, welche Bacillen enthalten, während die Untersuchungen von Cornil und Alvarez sowie meine eigenen nicht für eine derartige scharfe Trennung der beiden Zellarten sprechen. Wir unterscheiden eine große hydropische und verschleimende Zelle mit und ohne Bakterien; ferner große Zellen, welche neben den Bakterien oder auch ohne solche zu enthalten, hyaline, durch basische Farbstoffe stark färbbare Kugeln enthalten, welche oft auch der Entfärbung mit Jod widerstehen. Oft findet man die Kugeln von einem Kranze von Bakterien umgeben. Man kann oft gut verfolgen, wie eine große hyaline Kugel den gesamten Zellkörper einnimmt, indem bloß an der Peripherie wenig Protoplasmen und der zusammengedrückte Kern übrig blieben. Diese hyalinen Kugeln müssen von jenen unterschieden werden, welche aus einer hyalinen Umwandlung und Verschmelzung der Bakterienkapseln entstehen. Man kann namentlich oft konstatieren, daß in einer Zelle der Bakterienhaufen mittelst einer gemeinsamen Kapsel zusammengehalten wird, indem die Kapselsubstanz allmählich stärker färbbar wird, namentlich sich mit Safranin stark rot färbt. Alvarez konnte nach Gram die Bakterien blau und mittelst Safranin die Kapselsubstanz rot färben.

Später sind die Bakterien nicht mehr deutlich darstellbar und wir finden in den Zellen bloß mittelst Safranin rotgefärbte Kapseln. Die erwähnten hyalinen Kugeln, welche neben denselben vorkommen, werden hingegen durch Safranin gelb und durch Methylviolett blau und schärfer als die Kapselsubstanz gefärbt. Endlich findet man im Rhinsoklerom große hyaline Kugeln, welche freiliegen und durch eine Entartung der gesamten Zelle entstehen, wobei auch der Kern, ohne deplaziert zu sein, allmählich in die hyaline Substanz einschmilzt. Die hyalin degenerierten Zellen sind meistens isoliert und bilden gewöhnlich keine größeren Zellgruppen. Endlich enthält das Rhinosklerom noch zahlreiche kleinere hyaline Kugeln, welche offenbar nicht aus Zellen entstehen, da sie zum Teil viel kleiner sind als Zellen. Dieselben finden sich teils isoliert, teils in kleinen Gruppen, zum Teil von Leukocyten und Bacillen umgeben.

Während wir geneigt sind, mehrere verschiedene Zellarten verschiedenen Ursprungs und ebenso verschiedene hyaline Substanzen anzunehmen, versuchen mehrere Autoren die verschiedenen Zellformen einheitlich zu erklären. Nach Unna entstehen die vergrößerten Zellen aus Plasmazellen, welche im Rhinosklerom nicht zu Tochterplasmazellen wuchern wie in anderen Plasmomen, sondern bloß degenerieren. — Infolge der Einwanderung der Bacillen quellen die Zellen auf und in den großen Maschen des Spongioplasma findet sich eine halbflüssige, fast unfärbbare Masse und ein verkleinerter fazettierter Kern. Im Anfang der Entwickelung dieser Zellen, wenn das gekörnte Protoplasma noch nicht gänzlich aus der Zelle verschwunden ist, findet man öfters in regelmäßigen Abständen eine kleine Anzahl von Bacillen in der Nähe des Kernes. Mirbelli glaubt, daß die Quellung der Zellen durch Bakterienschleim bedingt wäre, eine Meinung, welcher wir nicht unbedingt beitreten können, indem häufig infolge nichtbakterieller Schädigungen ganz ähnliche hydropische Schwellungen auftreten, und bei weitem nicht alle großen Zellen Bakterien enthalten.

Auch fehlt dem Zellinhalt die Reaktion des Bacillenschleimes. Soviel können wir jedenfalls zugeben, daß die hydropische Schwellung der Zellen einem von den Bacillen ausgehenden Reiz ihre Entstehung verdankt.

Noyes beschreibt Uebergangsstadien zwischen Plasmazellen und hyalinen Klumpen. Die Zellen sind zunächst gequollen, granuliert, färben sich stark mit Eosin; in einem zweiten Stadium verlieren sie dann das körnige Aussehen, werden homogen und färben sich schwächer mit Eosin. In jedem Stadium der Entartung bilden sich dann aus dem Zerfall des Protoplasma kleine Kugeln oder facettierte Schollen. Der Kern erhält sich oft bis zuletzt und die hyalinen Kugeln treten aus der Zellmembran aus, bilden zunächst noch einen gemeinschaftlichen Haufen und verteilen sich dann in den Lymphspalten. Die hyalinen Zellen sind kugelrund, nicht oval wie die hydropischen Zellen. In einigen hyalinen Zellen fand Mirbelli einen Zerfall in stäbchenförmige Teile und leitet demnach die Kugeln aus einzelnen Bacillen mit Schleimmantel ab. Noyes fand in der Tat, daß im Inneren der Kugeln zentrale, anders färbbare Punkte oder Striche zu finden sind, welche Bacillen gleichen. Unna kontrollierte diese Untersuchungen mittels folgender Methode, welche derselbe überhaupt für Rhinosklerom empfiehlt. Starke Färbung in Pikrocochenille, Gentianaviolett mit Zusatz von konzentrierter Alaunlösung, Jodbehandlung und Entfärbung in einer orangehaltigen Mischung von Anilin und Xylol. Bei dieser Färbung erkennt man zweierlei Kugeln: blaue jodophile und die Mehrzahl acidophile; nur die letzteren entsprechen dem von Noyes geschilderten Vorgange. Dieselben zeigen keinen Uebergang zu den blauen, viel größeren Kugeln, welche immer in Zellen eingeschlossen bleiben. Allerdings, wenn man lange mit Orange behandelt, so färbt sich die Peripherie dieser Kugeln ebenfalls gelb, indem der zentrale blaue Anteil je nach der Behandlung größer oder kleiner ausfällt.

Nach diesen Untersuchungen müßten dreierlei hyaline Kugeln angenommen werden, indem bloß eine Form, welche von Cornil und mir beschrieben wurde, auf Umwandlung von Bakterienkapseln zurückzuführen ist, während die übrigen wohl durch Fernwirkung der Bacillen entstehen.

Außer der erwähnten Entstehungsweise der Hyalinkörperchen können wir noch die von Konstantinowitsch, sowie von uns beobachteten, aus von Endothelien aufgenommenen roten Blutkörperchen entstandenen, sowie die in Gefäßknospen und gefäßbildenden Zellen auftretenden, mit Vakuolenbildung einhergehenden acidophilen oder basophilen Hyalinkörperchen bei Rhinosklerom unterscheiden.

Alle diese Gebilde finden sich natürlich nicht in allen Fällen von Rhinosklerom. Je nach der Behandlung der Schnitte, nach dem Alter und der Lokalisation der Geschwulst, je nach dem es sich mehr um eine Infiltration oder um eine mehr umschriebene Geschwulst handelt, werden die Befunde verschieden sein, und namentlich auch Bakterienassoziationen, sowie mehr entzündliche Erscheinungen verändern das histologische Bild. So konnte ich in einem frischeren mehr infiltrierten Fall folgenden Befund erheben. Das Epithel mit seinen Papillen ist wohl erhalten, die Epithelzellen der tieferen Zellen sind mehr trocken, die Kerne blaß und in Vakuolen liegend (Taf. I, Fig. *E*), zwischen den Zellen finden sich größere Kanäle und Räume, welche Leukocyten enthalten, in welchen selten einzelne Bacillen liegen (*l*). Unterhalb des Epithels finden sich erweiterte Lymphräume (*Ly*). Hierauf folgen große Fibroblasten (*F*), sowie breite, große Kerne enthaltende Bindegewebszüge (*Bz*). Hierauf folgen die Zellen der Ge-

schwulst, zunächst Plasmazellen, sowie wenige polynukleäre Leukocyten (*PL*). Etwas weiter nach unten, immerhin aber noch oberflächlich, sieht man größere Zellen mit etwas chromatischem Protoplasma und Mitosen (*K*), sowie andere große Zellen mit schaumigem oder verschleimtem Protoplasma, also MIKULICZsche Zellen (*M*). Dieselben weisen keine Uebergänge zu den Plasmazellen auf, wohl aber ist es höchst wahrscheinlich, daß die großen Mitosenzellen zur Vermehrung der letzteren führen. Hier findet man nicht selten Mastzellen (*Mz*), nun folgt mehr lockeres, zum Teil zerfallendes Gewebe, in welchem häufig Bakterien, rote Blutkörperchen und zum Teil entartete Leukocyten (*l*), endlich hyaline Kugeln und Pigment angetroffen werden. So hat sich bei *L* ein Gewebsstück losgelöst, in welchem im Innern einer MIKULICZschen Zelle in einem größeren Hohlraume eine Zoogloea von Sklerombacillen (*Rb*) aufgetreten ist. Die Zelle ist von entarteten Leukocyten und einigen roten Blutkörperchen (*B*) umgeben. Weiter unten erkennt man braunes Pigment, zum Teil in Zellen, sowie hyaline dunkelblau gefärbte Kugeln, welche keinerlei Strukturen noch Bakterien erkennen lassen. So stellt sich das Gewebe in Schnitten dar, welche mit Methylenblau gefärbt wurden; Schnitte aber, welche mittelst Anilin-Safranin, Jod, Anilin-Gentiana, Jod, Anilinöl, Xylol behandelt wurden, stellen sich anders dar, indem namentlich verschieden gefärbte hyaline Gebilde, sowie viel zahlreichere Bakterien gefärbt werden.

In Fig. 2 erkennt man ein kleines Blutgefäß (*B*), welches von einer glasigen vakuolären Masse erfüllt ist, in derselben erkennt man Reste von Leukocyten (*h T*), sowie in den Vakuolen rote Blutkörperchen (*r*). Von diesem Blutgefäße geht ein hyalines Netzwerk in das Gewebe; in der Nachbarschaft des Gefäßes liegen Plasmazellen, sowie Gruppen polynukleärer Leukocyten, welche Bacillen enthalten (*lb*), ein Befund, welcher die Behauptung von UNNA, GOLDZIEHER etc. widerlegt, daß die Sklerombacillen nicht von Leukocyten aufgenommen werden.

Neben diesen Zellen findet sich eine Gruppe kleiner hyaliner Schollen, welche offenbar nicht aus der Umwandlung von Zellen entstanden sind, da sie viel kleiner sind (*H'g*). Zwischen diesen Schollen liegen ganz kleine blaßviolett gefärbte Körner. Rechts vom Gefäße ist ein kleiner Herd MIKULICZscher Zellen (*M*) mit großen blassen Kernen und blaßrötlichen Schollen im Innern des Protoplasma-Netzwerkes. Einzelne der Zellen enthalten spärliche Bacillen. Neben den Zellen liegen mehrere Bacillengloea (*g*). Dieselben sitzen wohl zum Teil in Lymphgefäßen, zwischen den großen Zellen liegen rote Blutkörperchen, sowie feine Granulationen. Auch hier findet man rote (safraninophile) Kugeln von entarteten Leukocyten (*l*) umgeben. Es scheint, daß die roten Kugeln einen chemotaktischen Reiz auf diese Zellen ausüben und zugleich zu ihrer Entartung beitragen. Da sich im Skleromgewebe und namentlich in der Umgebung hyaliner Schollen zahlreiche rote Blutkörperchen finden, ist es nicht ausgeschlossen, daß dieselben zur Bildung der roten Schollen beitragen können. Die violetten Schollen hingegen scheinen keine Beziehung zu Leukocyten zu haben, wohl aber zu Bacillen, welche letztere in reichlichen Zügen umgeben (*H*) und selbst in dieselben eindringen (*H b*). An diesen Präparaten erkennt man auch eine eigentümliche Struktur der Sklerombacillen, dieselben werden rot gefärbt, doch finden sich an denselben violett gefärbte metachromatische Polkörner (*b*), nur die gequollenen, wohl entarteten Bacillen (b_1) enthalten keine metachromatischen Körperchen.

Wir können uns demnach die Genese des Rhinoskleroms etwa folgendermaßen vorstellen: bei eigentümlich lokal und regionär prädisponierten Individuen entsteht am Naseneingange wohl infolge einer chronischen, wenn auch unbedeutenden Irritation, eine Gefäßveränderung mit Erweiterung und perivaskulärer Zellenwucherung (Plasmazellen), mit geringem Oedem und Erweiterung der Lymphspalten, welche auch zwischen den Epithelzellen konstatiert werden. Zugleich entsteht eine allmähliche Verdickung und fibroplastische Wucherung des Bindegewebsgerüstes mit Vermehrung des elastischen Gewebes namentlich in der Umgebung der Gefäße. Offenbar schon früh entsteht eine Bakterieninvasion und ist es noch nicht gänzlich als entschieden zu betrachten, ob dieselbe das Primitive ist, indem durch die Schleimhaut oder durch geringe Substanzverluste die Bacillen

zunächst in Lymphwege einwandern und infolge ihrer Produkte zur Gewebswucherung führen oder ob zunächst eine Neubildung auftritt, in welcher dann das Bakterium günstige Entwicklungsbedingungen vorfindet, und in Art einer Symbiose zur Wucherung des neugebildeten Gewebes beiträgt. Im Anfang finden sich die Bacillen frei in den Lymphspalten und zwischen den Zellen, indem sie auch dort mittelst ihrer Kapselsubstanz Schleim bilden, außerdem dringen sie stellenweise in die gewucherten endothelialen und perithelialen Elemente ein, welche aufquellen und zum Teil degenerieren. Auch entstehen zum Teil unter dem Einflusse der Bacillen verschiedene hyaline Gebilde.

Später entsteht durch Vermittlung von Fibroblasten ein derbes, fibröses Gewebe, dann eine Sklerose und oft eine Obliteration der Gefäße, andererseits Vermehrung der großen Zellen, Schwund des kollagenen und elastischen Gewebes, sowie peripheres Fortschreiten des Prozesses auf dem Wege der Lymphgefäße, welche zum Teil Bakterien enthalten. — Es ist für die Aetiologie der Krankheit vom größten Interesse festzustellen, inwiefern die beim Rhinosklerom gefundenen Bakterien als spezifisch betrachtet werden können.

III. Der sogenannte „Rhinosklerombacillus“.

Derselbe wurde, wie erwähnt, von v. FRISCH im Jahre 1882 mikroskopisch nachgewiesen und auch gezüchtet; v. FRISCH sowie die meisten späteren Untersucher konnten aber mittelst desselben bei Tieren keinerlei dem Rhinosklerom ähnliche Veränderungen hervorbringen. v. FRISCH fand die Bacillen besonders in den größeren Zellen. Derselbe beschreibt die Kulturen nicht genau, besonders fehlt die Angabe, daß die Bacillen Kapseln besitzen. Wir fanden die Bacillen fast in Reinkultur im Nasenschleim Rhinoskleromkranker, aber auch aus der Tiefe des Skleromgewebes konnten wir leicht Reinkulturen erzielen. Zuerst wurden die Kulturen genauer von PALTAUF & v. EISELSBERG untersucht.

Die Morphologie des Bacillus wurde besonders von CORNIL, ALVAREZ und mir selbst studiert. Verschiedene Forscher wie PALTAUF, DITTRICH, CHIARI, WOLKOWITSCH konnten dieselben Bacillen in zahlreichen Fällen von Rhinosklerom nachweisen und züchten. Ich selbst vermißte dieselben bloß zweimal unter acht Fällen. Dieselben bilden kurze, etwa 0,8 μ breite, abgerundete Stäbchen, welche im Gewebe am besten nach Härtung in Osmiumsäure und dann Färbung während 48 Stunden in Methylviolett studiert werden können. Hier zeigen dieselben eine ziemlich große, sehr regelmäßige, kaum gefärbte, scharf begrenzte Kapsel. Der Bacillus ist entweder länglich homogen, oder es handelt sich um ein Diplobakterium ähnlich dem FRIEDLÄNDERschen. Doch unterscheidet sich derselbe im Gewebe hauptsächlich dadurch, daß die Kapsel größer ist und daß oft mehrere parallel stehende Bakterien der Länge nach oder auch in unregelmäßiger Form von einer gemeinsamen Kapsel umgeben sind. Die Kapsel ist ziemlich derb, in der Umgebung des Bacillus blasser gefärbt als an der Peripherie. Manchmal werden die Kapseln, namentlich solche, welche eine größere Anzahl von Bakterien gemeinsam umhüllen, mittelst Anilinfarben ziemlich dunkel, mittelst Safranin intensiv rot gefärbt.

In den Lymphspalten, wo die Bacillen frei angetroffen werden, sind sie oft kapsellos und bilden manchmal dichte Pröpfe. Die Kapsel läßt sich durch Karbolfuchsin oder Gentianaviolett und nachfolgende Behandlung mit Essigsäure oder Jodsafranin, auch mit Karbolsafranin oder Anilinwassersafranin usw. darstellen. In mittelst Formol gehärteten Präparaten kann man mittelst Anilin-Safranin und Gramscher Färbung den Bacillenkörper rot und die metachromatischen Körner blau färben. Die letzteren sitzen gewöhnlich an den Polen und in der Mitte der Bacillen (Taf. I, Fig. 2*b*). Außerdem finden sich gequollene Bacillen (b^1), welche bloß die Safraninfärbung angenommen haben.

Paltauf legte Plattenkulturen auf Agargelatine an und erzielte nach 2—3 Tagen auf der Oberfläche weiße runde knopfartige, bei Lupenvergrößerung granuliert erscheinende Kolonien, im Impfstich charakteristische Nagelkulturen; auf Kartoffel entsteht bei Zimmertemperatur ein schleimig weißlich gelblicher Ueberzug, manchmal mit Gasentwickelung. Die jüngeren Kulturen enthalten ovale Kokken oder ganz kleine Bacillen, ältere nur Stäbchen und Involutionsformen. Im hängenden Tropfen zeigen dieselben keine Bewegung und wachsen zu längeren Fäden oder Stäbchenketten aus. Dieselben bilden keine Sporen. Die Autoren betonen, daß die Kulturen von jenen des Friedländerschen Kapselbakteriums nicht zu unterscheiden sind. Allerdings behaupten andere, konstante Unterschiede gefunden zu haben. So glaubt Dittrich, daß der Rhinosklerombacillus auf Gelatine durchscheinende, opaleszierende Kulturen erzeugt, während der Friedländersche Bacillus weiße undurchsichtige Nagelkulturen bilden soll. Dem gegenüber hatte ich vor längerer Zeit betont, daß der Friedländersche Bacillus sich verschieden verhält, je nach den verschiedenen Stämmen, nach dem Nährboden sowie nach öfterem Ueberimpfen, so daß derselbe öfters, besonders in späteren Generationen, Kolonien erzeugt, welche jenen des Rhinoskleroms ganz ähnlich sind. Noch weniger kommt dieser Unterschied in Betracht, wenn man verschiedene Stämme des Friedländerschen Bacillus mit verschiedenen Stämmen aus Rhinosklerom gezüchteter Bacillen vergleicht. Im Gewebe werden die Rhinosklerombacillen öfters, namentlich nach Härtung in Müllerscher Flüssigkeit oder in Osmiumsäure, oft nach Gram gefärbt. Gewöhnlich ist die einfache Gramsche Reaktion auch in Schnitten negativ. In Schnitten kann man sie auch mittelst Hämatoxylin darstellen. In Kulturen ist es zweifellos, daß der Rhinosklerombacillus die Gramsche Färbung nicht annimmt. ebensowenig wie der Friedländersche Bacillus.

Die Charaktere eines von mir gezüchteten und eines von Herrn Kràl gelieferten Rhinosklerombacillus sind im Vergleich mit einem parallel gezüchteten Friedländer-Stamm folgende:

Bouillon wird von beiden Arten getrübt und es entsteht auf der Oberfläche oft ein zartes Häutchen, der Friedländersche Bacillus bildet einen reichlichen schleimigen Bodensatz. Der Friedländersche Bacillus wächst hier in Form kurzer, blasser, etwas gekrümmter, 0,6—0,7 μ dicker Stäbchen mit stärker gefärbten Enden. Der Rhinosklerombacillus zeigt ähnliche, größere, rundliche, hyaline Kugeln und Knospen aus der Quellung der Stäbchen entstanden. Eigentliche Kapselbacillen sind hier selten, sowie überhaupt in Kulturen individuelle Kapseln nicht immer deutlich zu sehen sind, und zwar nicht bloß wie Dittrich meint, weil dieselben nur durch sorgfältige Behandlung und Färbung sichtbar werden, sondern einfach weil sie nicht selten in Kulturen wohl schleimige Substanzen, doch keine deutlichen Kapseln bilden.

Peptonwasser wird von beiden Bakterien gleichmäßig getrübt, der Bodensatz ist beim FRIEDLÄNDERschen Bakterium kompakter und opaker. In Peptonwasser bildet der Rhinoskerombacillus etwas längere, homogene, gut gefärbte Stäbchen von 0,6—0,7 μ Dicke, außerdem zahlreiche birnenförmige, hyaline Gebilde, während der FRIEDLÄNDERsche Bacillus dünne, längere, homogene, etwas gekrümmte Bacillen zeigt.

Auf Gelatine bildet der Rhinosklerombacillus eine Nagelkultur, ähnlich dem FRIEDLÄNDERschen Bacillus, vielleicht etwas kleiner und glatter und mehr porzellanweiß, glänzend, reichlich rings des Impfstiches entwickelt. Dies Verhalten zeigt, wie wenig begründet die Behauptung DITTRICHs ist, daß der Rhinosklerombacillus immer auf Gelatine durchscheinender ist als der FRIEDLÄNDERsche, indem an einem Stamme gerade das Gegenteil zutrifft, allerdings verhalten sich andere Stämme verschieden. — In Vergleich zum FRIEDLÄNDERschen Bakterium entwickeln sich unsere Rhinosklerомkulturen viel weniger an der Oberfläche und bildet eine weiße, etwas gelbliche, mehr opake, umschriebene, wenig erhabene Kolonie, während im Impfstich bis in die Tiefe sich ein weißlicher, ziemlich homogener, doch spärlicher Faden entwickelt. Unsere Kultur des FRIEDLÄNDERschen Bakteriums bildet hingegen auf der Oberfläche eine reichliche Nagelkultur, und zwar mit eigentümlicher Zeichnung an der Oberfläche, radiär geformten Kristalldrusen vergleichbar, weißlich, opaleszierend und etwas durchscheinend. Die Kolonien im Impfstich bilden mehr isolierte Körnchen, etwas gelblich gefärbt, und zwischen denselben finden sich hie und da größere kugelige Kolonien. Auf Gelatine bildet der Rhinosklerombacillus kurze, abgerundete, oft an den Enden verdickte oder im ganzen gequollene, gewöhnlich von einem blassen Hofe umgebene parallele oder zu Gruppen vereinigte Stäbchen von 0,8 μ Dicke. Der FRIEDLÄNDERsche Bacillus entwickelt sich auf derselben Gelatine ähnlich, die Bacillen erscheinen aber länger und die Kapsel undeutlich, die Zwischensubstanz besser ausgesprochen; auch sind hier längere gewundene Fäden.

Auf Agar im Impfstich entsteht an der Oberfläche eine bis an den Rand reichende dünne und gleichmäßige, feuchte, weißliche, durchsichtige Schicht mit glattem oder granuliertem Rande. Im Impfstiche entwickelt sich die Kultur reichlich in der Tiefe unter der Form von ungleichartigen Flocken oder Wolken. Die Kultur besitzt einen geringen Fäulnisgeruch. — Auf schieferstarrtem Agar entsteht nach einigen Tagen an der Oberfläche eine breite, ungleich dicke, im allgemeinen dünne, weiße, durchscheinende, im durchfallenden Lichte bräunliche, unregelmäßig granuliert begrenzte Schicht. Namentlich an der Grenze unterscheidet man fast ganz durchsichtige rundliche größere Kolonien von anderen viel kleineren erhabenen, mehr weißlichen, mehr opaken. — Beiderlei Kolonien lassen aber mikroskopisch keinen wesentlichen Unterschied erkennen. — Das Kondenswasser ist getrübt, schleimig, am Grunde mit weißem Bodensatz. Auf Agar bildet der Rhinosklerombacillus nach 24 Stunden gut gefärbte kurze Stäbchen oder Diplobakterien, manchmal mit kleinen endständigen, blassen, etwas größeren Kugeln und Knospen, welche auch freiwerden. Außerdem rundliche, dickere Gebilde mit glänzendem, kugeligem Zentrum, nicht selten sind längere 0,2—0,8 μ dicke Fäden. Die Bacillen stehen oft parallel und sind durch eine kaum gefärbte Kapselsubstanz distanziert (Fig. 2 II). In etwas älteren Kulturen kann man den Prozeß der Kapselbildung besser verfolgen. Gewöhnlich handelt es sich um gut gefärbte Diplokokken, an deren Enden zunächst große, blasse Schwellungen auftreten, wodurch der Bacillus zugleich von einer blasen, breiten Kapsel umgeben erscheint (Fig. 2 II b). Im Vergleich mit auf demselben Nährboden kultivierten Parallelkulturen des FRIEDLÄNDERschen Bacillus konnte dies Verhalten weniger deutlich erkannt werden, da hier die Bacillen länger sind und durch Quellung den schleimigen Charakter der Kultur bedingen.

Auf Glyzerinagar erscheint die Kultur unter dem Bilde eines „mykogenen“ Bacillus, also längs des Impfstiches erscheint ein sehr erhabenes, glänzendes, feuchtes, schleimiges, glattes, scharfbegrenztes Band, von welchem die Kultur in feinen Streifen hinabfließt. Infolgedessen unterscheidet man an der Kultur eine mediane Achse als einen feinen, weißen Streifen, von durchscheinenden Linien begrenzt, während von der Peripherie parallele, schiefe, weißliche Streifen nach abwärts führen. — Hierdurch erhält die Kolonie in der Tat in durchfallendem Lichte die Aehnlichkeit mit einer Vogelfeder. Am Grunde befindet sich dicke, schleimige Flüssigkeit. — Oefters bildet weder der Rhinosklerombacillus noch der FRIEDLÄNDERsche eine deutliche, oberflächliche Schicht. Dieselbe fließt nach unten ab und bildet am Grunde reichliche schleimige Flüssigkeit auf Kosten des Nährbodens. Die FRIEDLÄNDERsche Kultur

bildet in Parallelkulturen mehr Flüssigkeit als die des Rhinoskleroms. Der Fäulnisgeruch der FRIEDLÄNDERschen Kultur ist mehr ausgesprochen als jener der Rhinoskleromkultur. — Auf Glyzerinagar ist die Entwickelung verschieden, indem die Bacillen oft von strahligen geißelähnlichen Fäden umgeben, gewöhnlich nicht gut gefärbt sind und durch eine gemeinsame schleimige Substanz, welche durch die Kapseln, durch Entartung der Bakterien, sowie durch von denselben ausgeschiedene, gequollene Anteile entsteht, distanziert werden; außerdem finden sich häufig längere, homogene Fäden oder Bacillenketten (Fig. 2 I). Der FRIEDLÄNDERsche Bacillus entwickelt sich hier schwächer in Form zugespitzter oder kugeliger, blasser Gebilde mit weniger Zwischensubstanz.

In hoher Schicht von A g a r m i t T r a u b e n z u c k e r entwickeln sich die beiden Bakterien gut in der Tiefe ohne Gasbildung. In Agar mit Rohrzucker zeigt unser Stamm Friedländer geringe Gasbildung, ähnlich auch unser „Rhinoskleromstamm“. Das Tiefenwachstum ist bei Rhinosklerom besser aus-

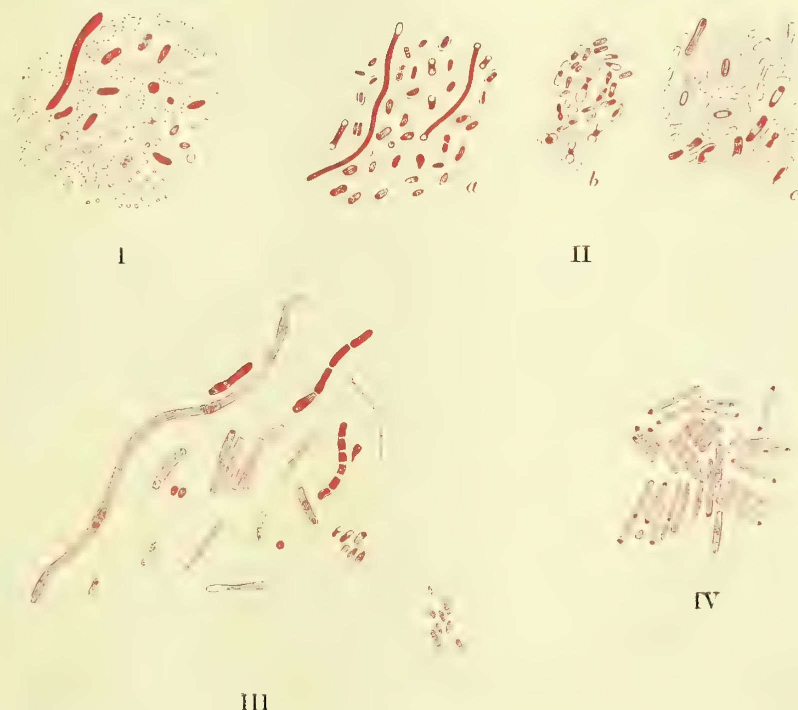


Fig. 2. I 3 Tage alte Kultur des Rhinosklerombacillus auf Glyzerin-Agar mit schleimiger Zwischensubstanz. II a Frische Kultur auf Agar, b Aeltere Kulturen auf Agar mit verschiedenen Stadien der Kapselbildung, der polaren Quellung und Entartung, c Aeltere, schleimige, zerfließende Kultur. III Frische Kultur auf Kartoffel. IV Auf Lackmus-Agar.

gesprochen. Die Nagelkultur ist deutlicher bei Bakterium Friedländer, Andere Stämme des FRIEDLÄNDERschen Bacillus erzeugen in Agar mit Rohrzucker intensive Gasbildung, weniger intensive in Glykose, und keine Gase in Laktose, doch kann die Gasbildung in anderen Kulturen auch in Rohrzucker gering sein.

Auf L a c k m u s a g a r ist der Unterschied der beiden Kulturen mehr ausgesprochen. Die FRIEDLÄNDERsche Kultur entfärbt Lackmusagar etwas, so daß die gelbliche Farbe des Agars zum Vorschein kommt. Die Kultur ist bedeutend breiter, erhabener, feuchter, schleimig und zeigt weniger die federartige Struktur als die Rhinoskleromkultur; auch am Grunde befindet sich bei der FRIEDLÄNDERschen Kultur die weißliche Trübung an der Oberfläche, bei der Rhinoskleromkultur in der Tiefe der schleimigen Kondensationsflüssigkeit. — Der Rhino-

sklerombacillus bildet auf Lackmusagar lineare, etwas gekrümmte, an den Enden verdickte oder metachromatische, parallel stehende, im Innern durch abwechselnd helle längliche Gebilde und dunklere Stellen gefleckte distanzierte Stäbchen von nur 0,05 μ Durchmesser (Fig. 2 IV), der Friedländersche Bacillus dagegen auf demselben Medium viel kleinere, kürzere, schmälere, kaum gefärbte, etwas granulierte Stäbchen oder Diplokokken.

Auf Kartoffel bildet der Bacillus v. Frischs bei Körpertemperatur eine dünne, durchsichtige, glänzende Schicht, während das Wasser am Grunde etwas schleimig getrübt ist. Auf Karotten entsteht ebenfalls ein dünner, glänzender, kaum erkennbarer Ueberzug. Das Wasser am Grunde bleibt klar. -- Beide bilden in Parallelkulturen auf Kartoffel durchsichtige, zusammenfließende Tropfen. Das Friedländersche Bakterium reichlicher. Nach drei bis vier Tagen stellt sich die Kartoffelkultur des Rhinosklerombacillus in Form längerer Bacillen und wellig gebogener Fäden, von ziemlich ungleichmäßiger Färbung und Dicke dar. Die dunkler gefärbten Bacillen sind dünner, von etwa nur 0,4—0,6 μ Dicke. Dieselben verdicken sich aber oft gegen das Ende zu länglichen blassen Kolben von etwa nur 0,7 μ Dicke. Außerdem finden sich zahlreiche abgerundete, oft gekrümmte parallelstehende, ungleich lange, in der Mitte blasse Stäbchen, während neben denselben dünnere, stärker gefärbte Diplokokken oder ovale Bakterien mit Polfärbung, andere mit kleinen endständigen, metachromatischen Körperchen oder mit größeren aber ungefärbten, glänzenden Kügelchen auftreten. Alle diese Formen geben ein sehr wechselvolles Bild (Fig. 2 III). Der auf derselben Kartoffel gewachsene Friedländersche Bacillus zeigt wesentlich dieselben Formen, doch ist derselbe dünner, blasser, ohne lange Fäden, indem kurze, blasse, an den Enden verwachsene, gekrümmte Stäbchen vorwiegen.

Das Rhinosklerombakterium koaguliert Milch nicht, ebensowenig das Friedländersche Bakterium. Beide produzieren nicht Säure, weder aus Traubenzucker noch aus Milchzucker.

Auf Laktose findet bei keinem der beiden Bakterien Gasbildung statt.

Indol wird weder von dem einen noch von dem andern gebildet.

In alten Gelatinekulturen unseres Pneumobacillus wird öfters Braunfärbung der Gelatine beobachtet, aber auch der „Rhinosklerombacillus" verursacht manchmal eine allerdings weniger ausgesprochene dunklere Verfärbung der Gelatine.

Die Kulturen beider Bakterien waren noch nach vielen Monaten lebensfähig und konnten jahrelang fortgezüchtet werden, ohne ihre Charaktere zu verlieren.

IV. Tierversuche.

Die Kulturversuche sind nicht darnach angetan, einen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Bacillen festzustellen. Auch unsere vergleichenden **Tierversuche** ließen keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Kulturen erkennen. Allerdings wird angegeben, daß der Friedländersche Bacillus oft für Meerschweinchen in geringerer Quantität pathogen sei, als der Rhinosklerombacillus, während der letztere für Mäuse öfters tödlich sei als der erstere. Nach Impfung größerer Dosen in die Pleurahöhle oder ins Peritoneum erzeugt der Rhinosklerombacillus bei Meerschweinchen, seltener auch bei Kaninchen Pleuritis oder Peritonitis mit dickem, eitrigem Exsudat, in welchem Falle derselbe auch im Blut der Tiere nachgewiesen werden kann. Nach subkutaner Impfung entsteht manchmal Septikämie. In dem Exsudate, in der gewöhnlich vergrößerten Milz sowie im Blute finden sich dann die Bacillen von deutlichen Kapseln umgeben. — Im allgemeinen gaben mir verschiedene Stämme der beiden Bacillen verschiedene Resultate, namentlich eine Kultur des B. Friedl. und eine des B. Frisch hat sich für alle Versuchstiere als fast unschädlich erwiesen. Nach den Versuchen von de Simoni, welcher reichliche Mengen des B. Frisch auf die arrodierte Nasenschleimhaut tuberkulöser Menschen brachte, ohne irgendeinen pathologischen Effekt zu erzielen, ist wenigstens auf diese Weise bei Menschen weder Infektion noch Bildung von Rhinosklerom zu erzielen.

Die Angabe von Stephanow, mittelst Gewebsstückchen oder mittelst Reinkulturen nach Impfung in die vordere Augenkammer von Meerschweichen eine Wucherung mit typischen Mikuliczschen Zellen, Hyalin und Bakterien erzielt zu haben, ist vereinzelt geblieben und wohl auch für die ätiologische Bedeutung des Bacillus nicht entscheidend, weil das manchmal auftretende Granulationsgewebe als eine Folge des Fremdkörperreizes mit sekundärer Bacilleninvasion erklärt werden könnte und manchmal auch nach Injektion von Friedländerschen Bacillen entsteht.

Unser Rhinosklerombacillus ist nach unseren Versuchen im allgemeinen für Tiere wenig pathogen, doch kaum weniger als manche Stämme des Friedländerschen Bacillus.

Nach Injektion von Friedländerschen Bacillen in die vordere Augenkammer des Meerschweinchens entsteht häufig Allgemeininfektion, manchmal aber nur eine kleinzellige Wucherung, hie und da mit größeren epithelioïden Zellen und mit Bacilleneinschlüssen. Die Wucherung ist allerdings nicht mit Rhinoskleromgewebe zu verwechseln. Aehnliche Resultate erzielten wir mittelst Rhinosklerombacillen, indem wir dieselben in die vordere Augenkammer brachten; ein Teil der Tiere ging nach Injektion von Kulturen an allgemeiner Infektion zugrunde, während sich bei einem Meerschweinchen ebenfalls eine ziemlich umschriebene kleine Wucherung von Granulationsgewebe bildete, welche aber nach mehreren Wochen zurückging. Dieselbe bestand aus Granulationsgewebe mit wenigen größeren Zellen und stellenweise mit wenigen degenerierten Bacillen in und zwischen den Zellen. Die Wucherung war jener durch den Friedländerschen Bacillus erzeugten ähnlich. Stückchen von Rhinoskleromgewebe, welche wir Kaninchen in die vordere Augenkammer oder unter die Nasenschleimhaut brachten, erzeugten eine ganz geringe Reaktion und keinerlei dem Rhinosklerom ähnliche Neubildung.

Unsere Versuche über die Wirkung subkutaner oder peritonealer Impfung gleicher Mengen von Bacillus Friedländer und Rhinosklerombacillus gaben uns ganz ähnliche Resultate. Sowohl Kaninchen als Meerschweinchen gingen nach subkutaner Injektion von 0,1 ccm gewöhnlich nach etwa 10—14 Tagen an Kachexie zugrunde, nachdem an der Impfstelle ein bald verschwindender Knoten aufgetreten war. Größere Dosen, also 1—2—3 ccm nach intraperitonealer Injektion verursachten Peritonitis und töten die Tiere nach 1—2 Tagen. Selbst 0,25 ccm ins Peritoneum injiziert tötet die Tiere gewöhnlich nach 2 Tagen unter peritonitischen Erscheinungen. Die Bacillen finden sich im Exsudat gewöhnlich ohne deutliche Kapseln, die Milz ist vergrößert und enthält kleine nekrotische Herde und in denselben sowie in Pulpazellen auch frei einzelne Bacillen. Auch aus dem Blut können Kulturen des Bacillus erhalten werden. Mäuse gingen nach subkutaner Einbringung einer Kulturöse oft nach einigen Tagen ein, gleichviel ob Rhinosklerom oder Friedländerscher Bacillus inokuliert wurde. Aehnliche negative Resultate erzielten Brault & Masselot bei Kaninchen, Meerschweinchen und Macacus, während Kraus behauptet, bei weißen Mäusen nach Skarifikation der Rückenhaut dort nach wenigen Tagen rhinoskleromähnliche Wucherungen erzeugt zu haben. Aehnliche Resultate erzielte der Autor auch mit Friedländer-Bacillen.

Indem wir die Wirkung der löslichen filtrierbaren Produkte der beiden Bacillen untersuchten, fanden wir, daß die filtrierten Kulturen gelegentlich heftigere pathogenere Wirkung auszulösen vermögen. Etwa 1 g einer frischen filtrierten Bacillenkultur tötet Meerschweinchen und Kaninchen unter eigentümlichen Symptomen manchmal nach Tagen oder selbst nach Wochen. Die Tiere scheinen einige Tage hindurch gesund zu sein, magern dann schnell ab und gehen an Kachexie zugrunde. Noch giftiger waren die auf 5 Minuten auf 70° erhitzten frischen Kulturen; 0,25 ccm wird subkutan von Kaninchen öfters gut vertragen, während Meerschweinchen wohl infolge ihres etwa um die Hälfte geringeren Gewichtes nach etwa 10—14 Tagen an kachektischen Erscheinungen eingingen; 0,5 ccm hingegen verursachte Abmagerung und etwa nach 14 Tagen bis 3 Wochen den Tod von Kaninchen unter kachektischen Erscheinungen. In dieser Beziehung verhält sich der Friedländersche Bacillus so wie derjenige des Rhinoskleroms.

V. Spezifische Reaktionen. Behandlung.

Wenn man Meerschweinchen oder Kaninchen vorsichtig in längeren Intervallen mit solchen löslichen Produkten oder mit geringen Mengen der Kultur subkutan behandelt und hierauf das Blutserum dieser so behandelten Tiere mit den entsprechenden Bacillen zusammenbringt, kann man manchmal eine geringe Agglutination der letzten wahrnehmen. Leider gelang es mir aber nicht, dem Serum einen höher agglutinierenden Wert zu verleihen, indem die Serumtiere doch bald abmagern und zugrunde gehen. Trotzdem hatte ich den Eindruck, daß das Serum der mit Rhinosklerom behandelten Tiere in einer Bouillonkultur des Friedländerschen Bacillus etwa im Verhältnis von 1:10 nach etwa einer halben Stunde einen Niederschlag bildet und die Kultur aufklärt, während das Serum gesunder Tiere nur in einer doppelt so starken Konzentration diese Wirkung hervorbringt. Dieselbe Wirkung hat dieses Serum auf eine frische Kultur des Friedländerschen Bacillus. Auch Agglutination dieser beiden Bacillen konnte mittels Serum der mit Sklerombacillen vorbehandelten Meerschweinchen erzielt werden, obwohl diese Erscheinung nicht sehr deutlich ist und auch durch normales Serum in geringerem Maße hervorgerufen wird. Jedenfalls sind die Erscheinungen nicht genügend ausgesprochen, um auf Grund derselben beide Bacillen identifizieren zu können.

Klemperer & Scheier versuchten auf ähnliche Weise die Identität der bei Ozaena, Rhinosklerom und Pneumonie gefundenen Kapselbacillen festzustellen und behaupten in der Tat, daß das Serum der geimpften Tiere gegenseitig eine spezifische Wirksamkeit besitzt.

Die Bordet-Gengousche Methode der Komplementablenkung wurde von Ballner und Reibmayer zur Differenzierung des Friedländerschen Bacillus herangezogen. Dieselben injizierten Kaninchen mit Friedländer-Bacillen und brachten deren Serum mit Extrakten verschiedener Kapselbacillen zusammen. In der Tat bildet der Extrakt des Friedländer-Bacillus als Antigen und das Kaninchenserum als Antikörper verwendet, ein System, welches das Komplement zu fixieren imstande war. Bei geringeren Verdünnungen des Serums aber trat Komplementablenkung auch mit Extrakten anderer Kapselbacillen ein. Auch wenn Staphylokokken als Antigen verwendet wurden, zeigte sich übrigens bei entsprechender Konzentration Komplementablenkung. Es scheint

demnach, daß die verschiedenen Kapselbacillen durch diese Methode nicht sicher unterschieden werden können. Unsere eigenen Untersuchungen gaben uns hingegen bessere Resultate, indem das Serum von Kaninchen, welche mit einem virulenten Stamm eines Friedländer-Bacillus vorbehandelt wurde, wohl mit dem Extrakte dieses Stammes, nicht aber mit anderen Kapselbacillen, auch nicht mit Rhinosklerombacillen komplette Ablenkung zeigte. GOLDZIEHER & NEUBERG fanden nun, daß auch die Rhinosklerombacillen mit dem Serum Rhinoskleromkranker vollständige Ablenkung ergaben, während dasselbe Serum mit Extrakten des Friedländerbacillus eine negative Reaktion gibt. Diese Autoren gingen auf folgende Weise vor: zunächst arbeiteten sie mit einer Emulsion abgetöteter Bakterien sowie nach WASSERMANN mit Extrakten. Die Kulturen wurden mit Kochsalzlösung abgespült, dann bei 80° eine Stunde lang erwärmt und 48 Stunden lang geschüttelt dann zentrifugiert. Als Titer wurde die größte Menge des Präparates verwendet, welche mit normalem Blutserum keine Komplementbindung gab. Die Hälfte des Titers bildete die Antigendose. Das Serum des Kranken wurde in der Dosis von 0,2 ccm als Antikörper verwendet. Das Hämolysin wurde in Verdünnung von 400:1 benutzt. Im übrigen wurde genau nach WASSERMANN vorgegangen und ergaben die Versuche, daß in der Tat das Blutserum Rhinoskleromkranker mit dem Extrakt des Sklerombacillus vollständige Ablenkung aufweist.

Die zur Kontrolle herangezogenen Emulsionen und Extrakte des Friedländer-Bacillus gaben hingegen trotz der verwendeten stärkeren Konzentration keine Hemmung der Hämolyse. Auch indem die Autoren Kaninchen mit Sklerombacillen oder Friedländer-Bacillen in Intervallen von je 8 Tagen dreimal behandelten und nach 32 Tagen, nachdem die Tiere im ganzen 1 ccm Bakterien-Kochsalzemulsion erhalten hatten, Blutserum entnahmen, fanden dieselben, daß die Skleromsera mit Skleromantigen vollkommene Ablenkung, das Friedländer-Antigen vollkommene Hämolyse ergab, im Gegenteil erzielte das Friedländer-Serum mit mehreren Skleromstämmen keine Ablenkung, wohl aber mit Friedländer-Stämmen. Noch ist bemerkenswert, daß, nachdem einer der von GOLDZIEHER untersuchten Kranken mittelst Röntgenstrahlen geheilt wurde, in seinem Blute keine Antikörper mehr nachgewiesen werden konnten. Wir haben ähnliche Versuche mit zwei Rhinoskleromkranken angestellt und kamen zu ähnlichen Resultaten wie dies die nachstehende Tabelle zeigt. In einem Falle handelt es sich um einen wenig vorgeschrittenen Fall, welcher weiter oben beschrieben ist, im andern um einen alten Fall mit sehr ausgebreiteten Veränderungen.

Wir geben hier einen unserer Komplementablenkungsversuche wieder (s. Tabellen auf folgender Seite).

Ein Versuch, mittelst Extrakten aus Kulturen des Bakteriums den Rhinoskleromprozeß zu beeinflussen, stammt von PAWLOWSKI. Derselbe mischt eingedickte Filtrate von Bouillonkulturen mit Glyzerin- und mit Alkoholextrakten derselben Kultur. Die so erhaltene Flüssigkeit, das „Rhinosklerin", erzeugt bei Rhinosklerom Fieber, Allgemein- und Lokalreaktion ähnlich, doch milder wie die Tuberkulinreaktion bei Tuberkulösen. Nach mehreren Injektionen erweichen die Knoten infolge einer akuten Entzündung des Rhinoskleromgewebes. Auch soll die Progression der Krankheit durch die Injektionen aufgehalten werden. Diese Wirkung macht es wahrscheinlich, daß die Kultur des Bakteriums die im Innern der Geschwulst befindlichen Bakterien und deren Produkte zu beeinflussen vermögen, ohne aber die ausschließliche spezifische Rolle der Bakterien zu beweisen. Es würde vielleicht lehrreich sein, auf ähnliche Weise aus Kulturen des FRIEDLÄNDERschen Bakteriums erhaltene Produkte bei Rhinosklerom vergleichend zu verwenden.

Nach dem Vorgange v. RUEDIGER-RYDYGIERS haben verschiedene Autoren mit Erfolg die Bestrahlung mit X-Strahlen gegen Rhinosklerom angewendet. Die Röntgenlampe (weiche Röhre 32 Volt, 2—3 Amp., Induktionsröhre von 550 Funkenlänge, Quecksilberunterbrecher) wurde unter dem Kinn aufgestellt und die benachbarte Haut mittelst Bleiguttaperchaplatten geschützt. Die Bestrahlung wurde etwa 2—4 Minuten täglich 2 Wochen lang angewendet. Bei Rötung der Haut wurde etwa 2 Wochen lang unterbrochen und dann die Bestrahlung

Komplementablenkung bei Rhinosklerom.

No.	Physiol. Lösung 0,9 Proz.	Antigen	Serum	Kompl. 1:10	Hämolysin 1:400	Rote Blutkörperchen 5 Proz.	Resultat
1	0,4	0,4 R	0,2 I	0,5	0,5	0,5	Fixiert +++
2	0,7	0,2 R	0,1 I	0,5	0,5	0,5	" +++
3	0,4	0,4 R	0,2 II	0,5	0,5	0,5	" +++
4	0,7	0,2 R	0,1 II	0,5	0,5	0,5	" +++
5	0,7	0,2 ER	0,1 I	0,5	0,5	0,5	" +++
6	0,7	0,2 ER	0,1 II	0,5	0,5	0,5	" +++
7	0,4	0,4 F	0,2 I	0,5	0,5	0,5	kompl. Hämolys.
8	0,7	0,2 F	0,1 I	0,5	0,5	0,5	dgl.
9	0,4	0,4 F	0,2 II	0,5	0,5	0,5	"
10	0,7	0,2 F	0,1 II	0,5	0,5	0,5	"
11	0,7	0,2 EF	0,1 I	0,5	0,5	0,5	"
12	0,7	0,2 EF	0,1 II	0,5	0,5	0,5	"
13	0,7	0,2 R	0,1 n	0,5	0.5	0,5	"
14	0,7	0,2 ER	0,1 n	0,5	0,5	0,5	"
15	0,7	0,2 R	0,1 s	0,5	0,5	0,5	"
16	0,7	0,2 ER	0,1 s	0,5	0,5	0,5	"
17	0,7	0,2 F	0,1 n	0,5	0,5	0,5	"
18	0,7	0,2 F	0,1 s	0,5	0,5	0,5	"
19	0,7	0,2 EF	0,1 n	0,5	0,5	0,5	"
20	0,7	0,2 EF	0,1 s	0,5	0,5	0,5	"

R = Rhinosklerombacillenemulsion.
ER = wässeriger Extrakt von Rhinosklerombacillen.
F = Emulsion von Friedländerbacillen.
EF = wässeriger Extrakt von Friedländerbacillen.
I = Serum des ersten Kranken mit geringen Veränderungen.
II = Serum des zweiten Rhinoskleromkranken mit hochgradigen Veränderungen.
n = Normales Serum.
s = syphilitisches Serum.

Eine Titerbestimmung.

No.	Physiol. Lösung 0,9 Proz.	Antigen	Serum	Kompl. 1:10	Hämolysin 1:400	Rote Blutkörperchen 5 Proz.	Resultat
1	0,2	0,8 R	—	0,5	0,5	0,5	kompl. Hämolys.
2	0,5	0,5 R	—	0,5	0,5	0,5	dgl.
3	0,6	0,4 R	—	0,5	0,5	0,5	"
4	0,8	0,2 R	—	0,5	0,5	0,5	"
5	0,2	0,8 F	—	0,5	0,5	0,5	"
6	0,5	0,5 F	—	0,5	0,5	0,5	"
7	0,6	0,4 F	—	0,5	0,5	0,5	"
8	0,8	0,2 F	—	0,5	0,5	0,5	"
9	0,6	0,4 ER	—	0,5	0,5	0,5	"
10	0,7	0,3 ER	—	0,5	0,5	0,5	"
11	0,8	0,2 ER	—	0,5	0,5	0,5	"
12	0,5	0,5 EF	—	0,5	0,5	0,5	"
13	0,7	0,3 EF	—	0,5	0,5	0,5	"

noch mehreremal 2 Wochen lang wiederholt. Hierauf war oft nach 2 Monaten gänzliche Heilung eingetreten. In hartnäckigen Fällen tiefgreifender Sklerome wurde die Bestrahlung monatelang mit Unterbrechungen fortgesetzt und erzielte auch hier Heilung oder auffallende Besserung. Auch andere Autoren hatten nach Röntgenbestrahlung ähnliche Erfolge.

VI. Die Stellung des Rhinosklerombacillus zu anderen kapsel- und schleimbildenden Bacillen.

Außer mit dem Friedländerschen Bacillus bietet der Rhinosklerombacillus noch bedeutende Analogien mit den von mir sowie von Thost, Hayek, Abel, Wilde usw. beschriebenen schleimbildenden Kapselbacillen, welche namentlich bei Ozaena, aber auch im normalen Nasenschleime häufig gefunden werden.

Nach den Untersuchungen von Wilde gleichen diese Bacillen in der Tat vollständig dem Rhinosklerombacillus. Dieselben sind vielleicht für Mäuse etwas virulenter und es ist Gärung in Milch, in Zuckerbouillon und Zuckeragar nach Wilde beim Ozaenabacillus nicht vorhanden, während wir eine solche bei verschiedenen Stämmen desselben nicht nur auf Kartoffeln, sondern auch auf den erwähnten Substanzen konstatieren konnten. — Ueberhaupt konnten wir eine Reihe von derartigen Bacillen bei Ozaena, sowie im Nasen- und Bronchialschleim, besonders bei chronischem, schleimigem Katarrh nachweisen, von denen manche heftige Gärungs- und Krankheitserreger sind und sowohl in Kultur als auch unter dem Mikroskop durch Form und Größe voneinander abweichen.

Gleichwohl ist es aber fraglich, ob es gerechtfertigt ist, wie dies de Simoni will, die im Nasenschleim der Menschen und Tiere gefundenen schleimbildenden Bakterien einfach als Frischsche Bacillen anzusprechen. — Soviel ist allerdings sicher und durch die neueren Untersuchungen von Neumann sowie durch meine eigenen wiederholt nachgewiesen, daß der Friedländersche Bacillus, der Ozaenabacillus oder überhaupt dem Rhinosklerombacillus ähnliche Bakterien in etwa 20 Proz. gesunder Nasen vorkommen, während nach meinen Untersuchungen die chronischen Entzündungen der Nasenschleimhaut in etwa 50 Proz. der Fälle diese schleimigen Bacillen enthalten.

Strong versuchte die Kapselbacillen in zwei Abteilungen zu gruppieren: 1. die Friedländersche Gruppe, zu der auch der Ozaenabacillus und der Bacillus v. Frisch gehören soll; 2. die Gruppe des Aërogenes. Die Unterschiede der beiden sollen darin bestehen, daß bei der Friedländerschen Gruppe die jungen Kolonien auf Agar durchscheinend, die alten opak, die Kapseln konstant seien; Gasbildung ist besonders reichlich bei Gegenwart von Saccharose, geringer in Glukose und ganz gering oder selbst fehlend in Laktose. Keine Milchgerinnung. In der Gruppe des Aërogenes hingegen sollen die Kapseln unbeständig und schwer zu färben sein. Die Kolonien auf Agar sind von Anfang an weiß, die Gasproduktion stark in allen drei Zuckerarten; ferner wird Milch koaguliert. Wir haben schon oben gesehen, daß diese Unterschiede nicht immer zutreffen, indem zunächst die mehr oder minder große Durchsichtigkeit der Kulturen ebenso wie die Kapsel- und auch die Gasbildung von verschiedenen Umständen abhängt und bei verschiedenen Stämmen verschieden ist. Allerdings wäre die Koagulierung der Milch zu verwerten, obwohl dieses Kriterium allein keine volle Sicherheit gewährt, da bei manchen Stämmen, welche ich sonst als Friedländersche betrachtet hätte, doch Gerinnung eintrat. Bessere Kriterien sind wohl die Pathogenese und die Entfärbung nach Gram, nach welchen man die Gruppe des Aërogenes und des Friedländerschen Bacillus von mehreren anderen

kapsel- und schleimbildenden Bakterien unterscheiden kann, namentlich von jenen oft bei Bronchitis, bei Nasen- und Rachenerkrankungen von mir im Jahre 1889/90 im Centralbl. f. Bakt. beschriebenen, und als „mukogene" bezeichneten Bakterien, welche oft mit dem Friedländerschen Bacillus verwechselt wurden. Diese mukogenen Bakterien wurden wohl auch zu den Proteusarten gerechnet und bilden Uebergänge zu der Friedländerschen Gruppe; sie sind nicht nur Erreger von schleimigen Katarrhen der Luftwege, sondern mehrere derselben sind sehr pathogen und können bei Tieren selbst in kleinen Dosen Septikämie oder Toxämie erzeugen.

In dem Bestreben, die verschiedenen Kapselbacillen zu differenzieren, haben die Autoren zum großen Teil die Tatsache zu wenig berücksichtigt, daß die verschiedenen Stämme des Friedländerschen oder des Ozaena- und „Rhinosklerombakterium" sich verschieden verhalten können.

Indem wir die auf die Aetiologie des Rhinoskleroms bezüglichen Untersuchungen zusammenfassen, müssen wir zunächst gestehen, daß wir keine absolut zwingenden Gründe finden, um dem Bakterium Frisch die primitive Rolle in der Geschwulstbildung einzuräumen. In der Tat findet sich der Bacillus, oder besser gesagt ein schleimbildender Kapselbacillus, welcher mit manchen Stämmen des Ozaenabakterium, des Friedländerschen Bakterium und der Kapselbakterien der Nase und der Bronchien übereinstimmt, in den meisten Fällen von Rhinosklerom, doch habe ich denselben zweimal unter 8 Fällen vermißt und in mehreren Fällen neben demselben, in einem Falle noch Streptokokken, in einem anderen andere Bakterien aus dem Skleromgewebe gezüchtet. Ferner ist zu bedenken, daß bis heute keine durchgreifenden Unterschiede zwischen „Rhinosklerombacillen" und gewissen in der Nase vorkommenden Kapselbacillen festgestellt werden konnten.

Wir wollen demnach einstweilen der so auffallenden geographischen Verbreitung und Prädisposition in der Aetiologie der Krankheit die Hauptrolle zuschreiben und uns über die Spezifität des Bakterium Frisch noch mit einer gewissen Reserve aussprechen. Hiermit wollen wir aber durchaus nicht in Abrede stellen, daß das Bakterium in der Geschwulst selbst eigentümliche Zellveränderungen erzeugt, wohl auch einen formativen Reiz ausübt und dergestalt die eigentümliche Erscheinungsweise und Wucherung der Geschwulst bedingt. Die Feststellung mittelst der Komplementablenkungsreaktion eines Antikörpers für Emulsionen und Extrakte des Sklerombacillus ist zwar noch kein absoluter Beweis für die primäre Rolle des Bacillus, sie zeigt aber allerdings, daß der in der Geschwulst befindliche Bacillus den Organismus und das Serum des Geschwulstträgers im Sinne der Bildung von Antikörpern beeinflußt und daß derselbe Bacillus, vielleicht infolge seiner Angewöhnung an den Organismus des Skleromkranken, bloß auf das Serum desselben spezifisch reagiert.

Literatur.

Alvarez, Untersuchungen über d. path. Anatomie d. Rhinoskleroms. Arch. de phys. norm. et path., 1886.

Babes, V., Mitteilung über einige bei Influenza gefundene Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890.

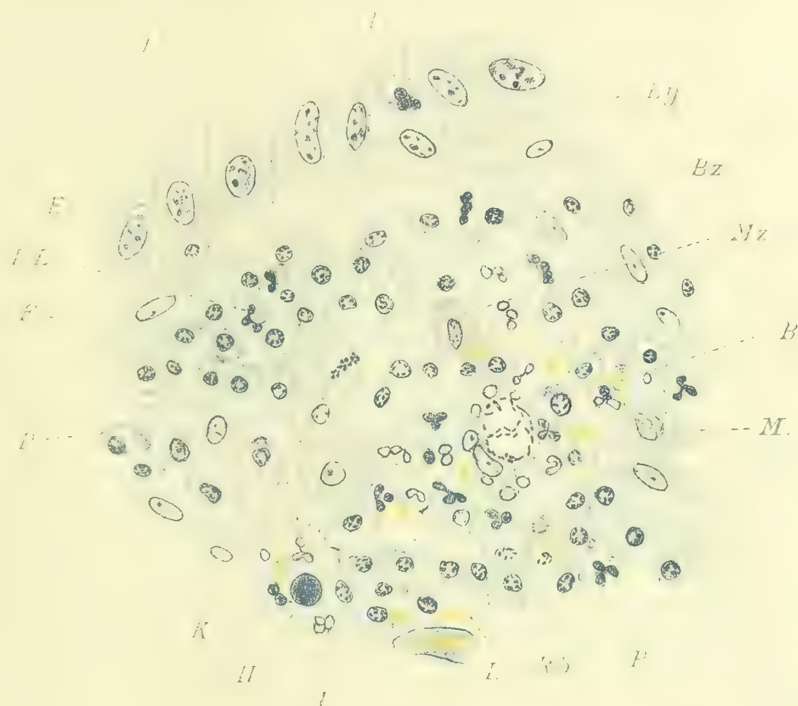
— Antwort auf Herrn Dittrichs Entgegnung, dessen Artikel über Rhinosklerom betreffend. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, Nr. 21/22, S. 617, 1887.

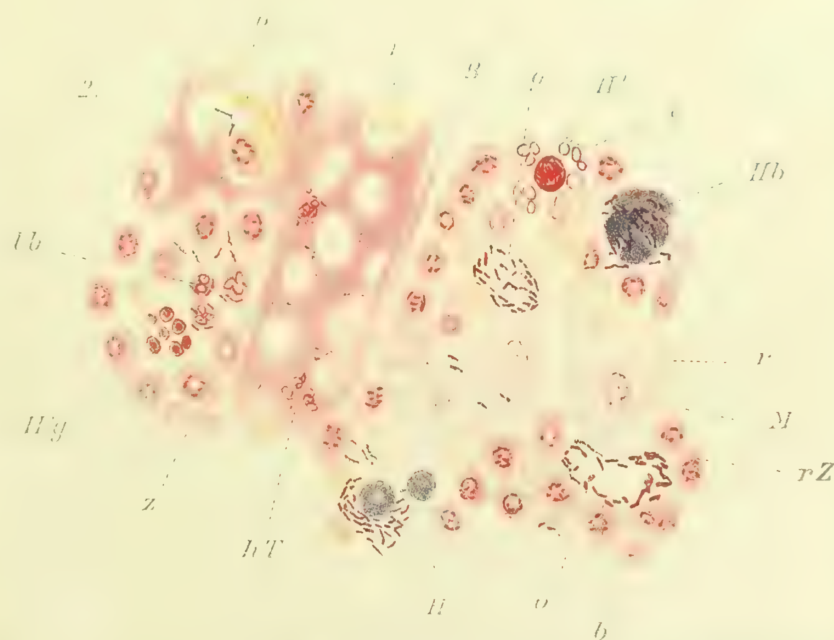
Babes & Schwimmer, Das Rhinosklerom in Ziemssen, Handb. d. speziellen Path. u. Ther. (Hautkrankheiten), 1884.
Babes-Dittrich, Diskussion über Rhinosklerom. Centralbl. f. Bakt., 1887.
Babes & Busila, Observations sur le Rhinoscerome. Soc. de Biol., T. 70, 281, 1911.
Ballin-Milton, A case of Rhinoscl. treated with the x-Rays. New York med. journ., 1907.
Chiappa, Diagnostischer Wert der sog. hyalinen Körperchen des Rhinoskleroms. Giornale italiano delle malattie ven. e della pelle, Milano 1882.
Cornil, Das Rhinosklerom. Progrès médical, 1883, Nr. 30.
Cornil & Alvarez, Zur Geschichte d. Rhinoskleroms. Arch. de phys. norm. et path., 1885.
Dittrich, Ueber das Rhinosklerom. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 8, 1887.
v. Frisch, Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. Wien. med. Wochenschr., 1882, Nr. 32.
Geber, Ueber das Wesen des Rhinoskleroms. Arch. f. Dermat., Bd. 4, 1872.
Goldzieher & Neuber, Untersuchungen über Rhinosklerom. Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, H. 2, S. 121.
Hebra, Ueber ein eigentümliches Neugebilde an der Nase; Rhinosklerom. Wien. med. Wochenschr., 1870, Nr. 1.
Kaposi, Hebra-Kaposi: Lehrbuch der Hautkrankheiten, 1874.
Klemperer & Scheier, Identität d. Ozaena- und Rhinoskler.-Bac. mit Friedländer-Bac. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 45, 1902.
Konstantinowitsch, B., Zur Frage der Entstehung der Hyalinkörper bei Rhinosklerom. Virch. Arch., Bd. 167, 1902.
Kraus, Uebertragungsversuche mit Rhinoskl. Naturforscherversamml., Dresden, Sept. 1907.
Kruse, Der Rhinosklerombacillus Flügge, Die Mikroorganismen, 1896.
Mirbelli, Beiträge zur Histologie d. Rhinoskleroms. Monatsschr. f. prakt. Dermat., Bd. 12, 1889.
— Eine neue Färbungsmethode der Rhinosklerombacillen. Ebenda, Bd. 12, 1891.
Mikulicz, Ueber das Rhinosklerom. Arch. f. Chir., Bd. 20, 1876.
Neumann, R. O., Bakteriologische Untersuchungen gesunder und kranker Nasen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902.
Noyes, Ueber die Kolloiden-Zellen im Rhinosklerومgewebe. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 10, 1890.
Paltauf & Eiselsberg, Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. Fortschr. d. Med., 1886, Nr. 19 u. 20.
Pawlowsky, Aetiologie und Pathologie des Rhinoskleroms. Int. med. Kongreß, Berlin 1890.
— Behandlung d. Rhin. mittelst Rhinosklerins. Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 13/14.
Pellizzari, Das Rhinosklerom. Arch. delle Scuola d'anat. patol. di Firenze, Vol. 2, 1883.
v. Ruediger-Rydygier, Polnischer Chirurgenkongreß, 1902. Weitere Erfahr. über Behandl. d. Rhinoskl. mit Röntgenstrahlen. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 4, S. 143.
Rona, Ueber die Rhinosklerombacillen. Arch. f. Dermat., Bd. 49, 1900.
de Simoni, A., Ueber das nicht seltene Vorkommen von Frischschen Bacillen in der Nasenschleimhaut des Menschen und der Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, Nr. 18/19, 1899.
Stephanow, Monatsschr. f. Ohrenheilkunde, 1889.
Strong, Ueber Kapselbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
Unna, Histo-Pathologie der Hautkrankheiten, Berlin 1894.
Wolkowitsch, Zur Histologie und parasitären Natur des Rhinoskleroms. Centralbl. f. med. Wiss., 1886, Nr. 47.

Erklärung der lith. Tafel I.

Fig. 1. Rhinosklerom, Epithelgrenze. Methylenblau. Vergr. 600. Epithel, *l* Vakuole zwischen Epithelzellen, einen polynukleären Leukocyten enthaltend. *Ly* Erweiterte Lymphräume an der Epithelgrenze. *F* Fibroblast. *PB* Plasmazelle. *PL* Polynukleärer Leukocyt. *Mz* Mastzelle. *K* Größere Zelle in Karyokinese. *B* Rotes Blutkörperchen. *M* MIKULICZsche Zelle. *L* Losgelöster Gewebsanteil. *Rb* MIKULICZsche Zelle mit großer, bacillenhaltiger Vakuole. *H* Hyaline Kugel. l^1 Entarteter Leukocyt. *P* Pigment.

Fig. 2. Rhinosklerومgewebe aus der Tiefe. Anilin-Safranin-Jod, GRAM. Vergr. 800. *B* Kleines Blutgefäß eines glasigen, vakuolisierten Thrombus, *hT*, mit entarteten Leukocyten, enthaltend *r* rote Blutkörperchen. *rz* Geschwulstzellen (Plasmazellen). *z* Kernlose Zellen. *M* MIKULICZsche Zellen mit großem, blassem Kern, stellenweise Bacillen enthaltend. *l* Leukocyten, einen safraninophilen hyalinen Körper (H^1) umgebend. *H* Gramophiler Körper, zum Teil von Bacillen umgeben. *b* Safranophile Bacillen mit gramophilen Granulationen (metachromatische Körperchen), b^1 gequollene Bacillen ohne gramophile Körperchen. *G* Gloea. *lb* Bacillen in polynukleären Leukocyten. H^1g Haufen roter safraninophiler Körper, von blaßvioletten Körnern umgeben. *Hb* Gramophiler Körper von Bacillen durchsetzt, *r* rote Blutkörperchen. *P* Pigment.


Bz
Mz
B
M.
K
H
L
P


2.
Hb
r
M
rZ
z
hT
H
b

XXI.

Die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien.

Von

R. Scheller,
Breslau.

Mit 8 Figuren im Text.

A. Influenza*).

Geschichtliches.

Bevor**) wir auf die Schilderung des jetzigen Standes der Kenntnisse über die Influenza, die wir hauptsächlich den Forschungen R. PFEIFFERS verdanken, des näheren eingehen, möchte ich in kurzem einen geschichtlichen Rückblick zu geben versuchen. Die pandemische Influenza ist bereits seit langem als Seuche bekannt und beschrieben, freilich unter verschiedenen Namen. Die Ausdrücke „Horion", „Blitzkatarrh" beziehen sich auf den plötzlichen Anfang der Erkrankung. Die Namen „Tac", „Schafshusten", „Schafkrankheit" beziehen sich auf den lauten blökenden Husten, schließlich wären zu erwähnen die Namen „Galanterie- oder Modekrankheit", welche auf das „Neue" und „Moderne" der Erkrankung hinweisen. Im Anfang des 18. Jahrhunderts schildern die Aerzte die Krankheit unter dem Namen Catarrhus epidemicus, Febris catarrhalis epidemica, Cephalaea catarrhalis epidemica, Tussis epidemica, kontagiöses Katarrhfieber. Auch Beziehungen wie „chinesischer", „russischer", „spanischer", „italienischer Katarrh" werden mit Rücksicht auf den jeweiligen Ursprung der Erkrankung angewandt. Auch der Name „Coqueluche", jetzt für Keuchhusten angewandt, bezeichnete früher unsere Seuche. Den Namen „Influenza" erhält die Krankheit zunächst in der Epidemie 1743; das Wort stammt von „influxus" und deutet auf die Ursache der Erkrankung hin: Einfluß der Kälte oder Beeinflussung durch atmosphärische Vorgänge. In derselben Epidemie im Jahre 1743 kam in Frankreich für dieselbe Seuche der Name Grippe auf, von agripper = angreifen oder von gripper, dem deutschen Greifen, was auf das Plötzliche und Heimtückische der Erkrankung hindeuten soll.

Wenn wir nun die einzelnen größeren in der Geschichte beschriebenen Epidemien aufzählen wollen, so müssen wir zunächst bemerken, daß eine Epidemie aus dem Jahre 412 v. Chr., welche bei HIPPOCRATES und LIVIUS erwähnt wird, von manchen als Influenza aufgefaßt wird. Die erste sichere Epidemie fällt in das Jahr 1387.

*) Anm. der Herausgeber: Da M. BECK, welcher das Kap. Influenza in der ersten Auflage bearbeitet hatte, durch seine Tätigkeit in den Tropen verhindert war, die Neubearbeitung durchzuführen, hat Herr SCHELLER sich dieser Aufgabe unterzogen.

**) Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß M. BECKS vorzügliche Abhandlung in der ersten Auflage dieses Handbuches mir viel wertvolles Material für die Bearbeitung dieses Kapitels geliefert hat.

Rückblick auf die großen Epidemien.

1411 Große Epidemie in Frankreich.

1414 Epidemie in Europa.

1427 Epidemie in Europa.

1510 Epidemie über ganz Europa verbreitet von Süd nach Nord gehend, Beginn in Malta, von da Italien, Spanien, Frankreich, Deutschland, England und Ungarn durchziehend.

1557 Von Syrien über Europa sich ausbreitende Epidemie mit relativ gutartigem Charakter.

1580 Erste beschriebene wirkliche Pandemie, in Asien beginnend, über ganz Europa von Konstantinopel aus sich verbreitend, dann nach Amerika überwandernd.

1627 Große Epidemie in Nordamerika, welche von hier nach Südamerika und Westindien übergriff.

1709/10 und 1711/12 zwei zusammengehörige Epidemiezüge von großer Ausdehnung über Italien, Frankreich, Belgien, Deutschland, Dänemark, ohne daß eine nähere Zugrichtung angegeben wäre.

1729/33 Zwei zueinander gehörige Epidemien. Erster Zug 1729, beginnend von Ost nach West: Rußland, Schweden, Polen, Deutschland, Oesterreich, Ungarn, England, Schweiz, Frankreich, Italien, Island und auch Amerika.

Zweiter Zug 1732, wahrscheinlich wiederum in Rußland beginnend, sodann Polen, Deutschland, Schweiz, Frankreich, England, Italien, Spanien, Amerika.

Nachepidemien bis in das Jahr 1738.

1742/43 Gewaltige Influenzapandemien in den baltischen Provinzen, Deutschland, Schweiz, Italien, Frankreich, Niederlande und England.

Nachepidemien bis 1745.

1757/58, 1761/62 und 1767 Wohl einer Periode angehörende Epidemien zunächst in Nordamerika beginnend und von hier aus die alte Welt durchziehend (verworrene Mitteilungen).

1781/82 Große Pandemie. Erstes Auftreten im Herbst 1781 in China (wahrscheinlich auch Indien), sodann im Dezember Sibirien, Rußland, im Februar 1782 Finnland, Deutschland, Dänemark, Schweden, England, Schottland, Niederlande, Frankreich, Italien und Spanien.

Most beschreibt sie: „sie war die heftigste und größte, welche die Aerzte in der neuesten Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten".

1788/90 Pandemie. Beginn 1788 in Rußland, von da Deutschland, Oesterreich-Ungarn, Dänemark, England, Frankreich, Italien.

1799/1803 Große, in mehrere Eruptionen zerfallende Pandemie. Wiederum 1799 in Rußland beginnend, von da nach Galizien, Polen, Deutschland, Frankreich, Dänemark übergreifend. Nach 5monatlicher Pause im Oktober 1800 wiederum einsetzend, 1802/03 sehr ausgebreitete Nachepidemien in Frankreich, Deutschland, England und Schweiz, Ausläufer der Pandemie bis in die Jahre 1805 und 1808.

1811, 1815/16, 1824/26 Influenzaepidemien in Amerika.

1827 Epidemie von großer Verbreitung im östlichen Rußland, namentlich Sibirien.

1830/33 Außerordentlich starke und umfangreiche, über die ganze Erde hin und her wallende Influenzaperiode, welche aus zwei pandemischen Zügen besteht.

Der erste Zug 1830/31 beginnt in China, wo bereits 1829/30 eine Influenzaepidemie konstatiert wird, ergreift zunächst den indischen Archipel, erscheint im Oktober 1830 in Rußland, kommt im Frühjahr 1831 durch Kurland, Livland, Polen nach Ostpreußen und Schlesien, von da ins übrige Deutschland, ergreift dann Oesterreich, Finnland, Dänemark, Belgien, Frankreich, Schweden, England und Schottland, Schweiz und Italien, im Januar 1832 erreicht sie Spanien und gleichzeitig Nordamerika.

Nach einjähriger Pause neue außerordentlich intensive Epidemie, Europa in der gleichen Richtung von Osten nach Westen durchziehend. Die Reihenfolge mit dem Beginne Januar 1833 in Rußland ist fast dieselbe wie die der Epidemie im Jahre 1831/32.

1836/37 Schon nach 3-jähriger Pause wird die Erde wiederum von einer der größten Influenzapandemien umzogen. Beginnend 1836 in Australien, Südafrika, Java, Hinterindien, Europa, im Dezember 1836 von Rußland aus in schneller Aufeinanderfolge von Ost nach West durchquerend. Wir sehen deutlich einen primären, von Ost nach West gerichteten Zug, sowie einen sich seitlich abzweigenden Zug von Nord nach Süden: Rußland, Schweden, Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Holland, Belgien, Schweiz, Oberitalien, Spanien, Portugal.

1847/48 Pandemie Rußland, England, Dänemark, Belgien, Frankreich, Schweiz, Spanien, Nordafrika, Aegypten und Syrien befallend. In Deutschland befällt sie hauptsächlich die südlichen Teile (München, Stuttgart, Erlangen).

Nachepidemien: 1850/51, 1855, 1857/58.

1874/75 Epidemie von meist lokalem Charakter.

„Nach einer langen Ruhepause", schreibt Beck, „sehen wir dann die Influenza wieder wie eine schwere Gewitterwolke im Jahre 1889 sich von Osten heranwälzen. Diese sich in verhältnismäßig kurzer Zeit über die ganze Erde verbreitende Seuche wurde schon im Februar des Jahres 1889 von Heyfelder in Buchara beobachtet und beschrieben. Von hier aus breitete sich die Seuche den russischen Verkehrsverhältnissen entsprechend langsam über Rußland aus. Ende Oktober wurden die ersten Fälle in St. Petersburg beobachtet, hier verbreitete sich die Krankheit während einer ausnahmsweise milden Witterung äußerst rasch, so daß Mitte November 150000 Menschen aus allen Klassen der Bevölkerung krank daniederlagen. Nun dehnte sich lawinenartig anschwellend die Seuche über ganz Europa aus. Mitte November war sie schon in Krakau, Lodz und Warschau aufgetreten. Gleichzeitig kamen die ersten Fälle in Berlin, Breslau und Leipzig vor. Ende November und Anfang Dezember wurde das Auftreten der Epidemie in Paris, Stockholm, Kopenhagen, Wien, Hamburg, München, Stuttgart gemeldet, zugleich wurden auch Anfang und Mitte Dezember in Bern, Basel, Zürich und Genf, wie anderen

Städten der Schweiz sicher konstatierte Fälle von Influenza beobachtet. Mitte Dezember war die Seuche in London, verbreitete sich von da aus über England und Schottland, bald darauf in Brüssel. Gegen Ende Dezember hörten wir von dem Erscheinen der Influenza in Italien, Portugal, Böhmen, Irland, Athen, Konstantinopel. Mitte Dezember war die Epidemie in New York ausgebrochen, was darauf schließen läßt, daß dieselbe nicht allein vom Westen eingeschleppt worden ist, sondern daß die Influenza anscheinend zu gleicher Zeit nach West und Ost ihre Arme ausgebreitet hat. In Amerika breitete sich von New York aus die Epidemie fast gleichzeitig nach Norden und Süden aus, den Höhepunkt erreichte die Influenzaepidemie in New York und Boston Mitte Januar. Anfang des gleichen Monats kamen die ersten Fälle in Aegypten und Algier vor, gleichzeitig auch in Kapstadt, wohin die Krankheit durch Schiffe aus London verschleppt worden war. Gegen die Mitte und die zweite Hälfte des Januar trat die Seuche in Persien und Hongkong auf, im Februar und März in Japan und Indien, Südamerika und Australien. In Persien, Indien, sowie an der Goldküste Afrikas war die Influenza besonders heftig, und namentlich fielen die Eingeborenen der Seuche, meist infolge der Komplikation mit Pneumonie, zum Opfer. Auch in Australien, wo sie den ganzen Sommer über herrschte, hatte die Epidemie sich sehr rasch und weit verbreitet. Im Herbst des Jahres 1890 bildete den Schluß dieser weltumgreifenden Pandemie das Auftreten derselben in Abessinien und dem Hochland von Kaschmir. Die Geschwindigkeit, mit welcher diese Pandemie die ganze Erde umkreiste, ist eine ganz außerordentliche. Wie rasch sie sich über Deutschland verbreitet hat, geht am deutlichsten aus den statistischen Tabellen, welche Friedrich aus dem Material des Kais. Gesundheitsamtes zusammengestellt hat, hervor. Danach war das erste Auftreten der Influenza unter 998 Orten Deutschlands gemeldet: Ende Oktober in 15, Anfang November in 12, Mitte November in 16, Ende November in 62, Anfang Dezember in 103, Mitte Dezember in 450, Ende Dezember in 307 und Anfang Januar in 33 Orten."

Nachepidemien werden konstatiert 1891/92, 1895/96, 1906/1908.

Wichtig ist, daß wir überall bei der geschichtlichen Beschreibung der Epidemien das gleiche Verhalten finden, plötzliches Ausbrechen der Epidemie, meist von Osten her, pandemische Verbreitung in ein oder zwei Wintern durch ganz Europa, dann aufeinanderfolgend oder mit Unterbrechungen, kleinere Nachzüglerepidemien, die lokalisiert bleiben, sodann Erlöschen der Influenza; influenzafreie Zeit durch ein oder mehrere Dezennien bis zum Ausbruch von neuen Pandemien. Hierin finden wir auch den Schlüssel zum Verständnis der Influenza in der letzten Zeit. Die Influenza ist, nachdem sie nach der letzten Pandemie in einigen Nachzüglerepidemien erschienen war, so gut wie ganz verschwunden — was nicht ausschließen soll, daß wir eventuell noch vor Erscheinen der nächsten Pandemie ein oder die andere kleine lokalisierte Epidemie erleben könnten. Wir haben es momentan bei allen influenzaähnlichen Erkrankungen der letzten Jahre nur mit der jedes Jahr vorkommenden Grippe zu tun gehabt, und können es deshalb begreiflich finden, daß der Influenzabacillus so gut wie nicht mehr bei ihr zu finden ist. Bereits hier möchte ich zum Verständnisse vorausschicken, daß wir einen ganz scharfen Unterschied, eine genaue Trennung machen müssen zwischen

der Influenza, welche in Pandemien auftritt und nach einigen Nachzügen erlischt und zwischen der endemischen Grippe, welche in der kalten Jahreszeit sich alljährlich bei uns wiederholt.

Entdeckung des Influenzabacillus, Vorkommen im Influenzaauswurf. Morphologie.

Die gewaltige Influenzaepidemie des Jahres 1889/90, die erste, welche in die bakteriologische Aera fällt, brachte es mit sich, daß von allen Seiten mit Eifer dem Erreger der Influenza nachgejagt wurde. Teils wurden bereits bekannte Erreger, wie der Diplococcus lanceolatus und der Streptococcus als Ursache verantwortlich gemacht, teils andere Mikroorganismen, wie z. B. von Klebs Flagellaten, seitens Deligliannes Sanduhrbakterien u. a. oder vermeintliche Mikroorganismen, deren Bedeutung für die Influenza einer ernsthaften Nachprüfung nicht standhalten konnte. Da war es R. Pfeiffer, der im Januar 1892 zum ersten Male seine Entdeckung des Influenzabacillus mitteilte. Freilich war ihm damals die Züchtung des Influenzabacillus, welchen er übrigens bereits 1889/90 in Originalausstrichen gesehen und photographiert hatte, nur in der ersten Ausstrichkultur gelungen, Reinzüchtungsversuche versagten. Am 19. Mai 1892 konnte er in der Charité-Gesellschaft die Mitteilung machen, daß ihm — unter Assistenz von M. Beck — die Züchtung gelungen sei, nachdem er hämoglobinhaltige Nährböden angewandt hatte. Die Schwierigkeiten, welche frühere Forscher sowie Pfeiffer selbst bei den ätiologischen Forschungen auf dem Gebiete der Influenza gehabt hatten, schienen hiermit erklärt, nachdem Pfeiffer nachgewiesen hatte, daß die Züchtung der Influenzabacillen nur auf bluthaltigen Nährböden möglich sei. Gleichzeitig konnten auch die Angaben Canons, Kitasatos, Babes', Bruschettinis, welche Influenzabacillen angeblich auf gewöhnlichen blutfreien Nährböden gezüchtet haben wollten, als auf Irrtum beruhend widerlegt werden. Im Jahre 1893 erscheint hierauf die klassische Arbeit R. Pfeiffers, „Die Aetiologie der Influenza", in welcher er die Ergebnisse seiner Forschungen genau veröffentlicht und Mitteilungen über das Wesen und die Ursache der Influenza sowie über die Biologie des Influenzabacillus macht, welche bis heute von allen autoritativen Seiten Anerkennung und Bestätigung gefunden haben.

„Schon makroskopisch", schreibt R. Pfeiffer, „zeigt der Grippeauswurf sehr charakteristische Besonderheiten. Er ist von gelbgrünlicher Farbe, höchst zähe und klebrig und wird gewöhnlich in dicken, münzenförmigen Ballen entleert. Dabei ist er nicht selten höchst kopiös, so daß die Kranken in 24 Stunden mehrere 100 ccm Sputum herausbefördern."

Zur Untersuchung eignet sich am besten das erste aus der Lunge ausgehustete Morgensputum. Man tut am besten, wenn man dieses direkt bei einem Hustenstoße in einer Petrischale, die vorgehalten wird, auffängt. Auf diese Weise gelingt es auch bei kleinsten Kindern, wenn auch kleine Teile von Lungenauswurf zu erlangen. Bei der Untersuchung auf Influenzabacillen müssen wir acht geben, daß wir nicht Mund- und Rachensputum, welches zumeist aus Speichel, Nasenschleim mit einer großen Menge von Mund- und Nasenbakterien besteht, mit dem zu untersuchenden Sputum aus tieferen Teilen ver-

wechseln. Es ist notwendig, daß wir die charakteristischen Eiterflocken oder Eiterballen verwenden. Am besten wird sein, wenn wir auch schon zur Erzielung eines gefärbten Ausstrichpäparates diese Flocken zum mindestens einmal waschen. In Fällen, die übrigens bei Influenza nicht allzu häufig sind, wo die Sputumflocke beim Waschen sich auflöst, habe ich mit gutem Erfolge durch Zentrifugieren den Lungenauswurf als Sediment vom Waschwasser getrennt

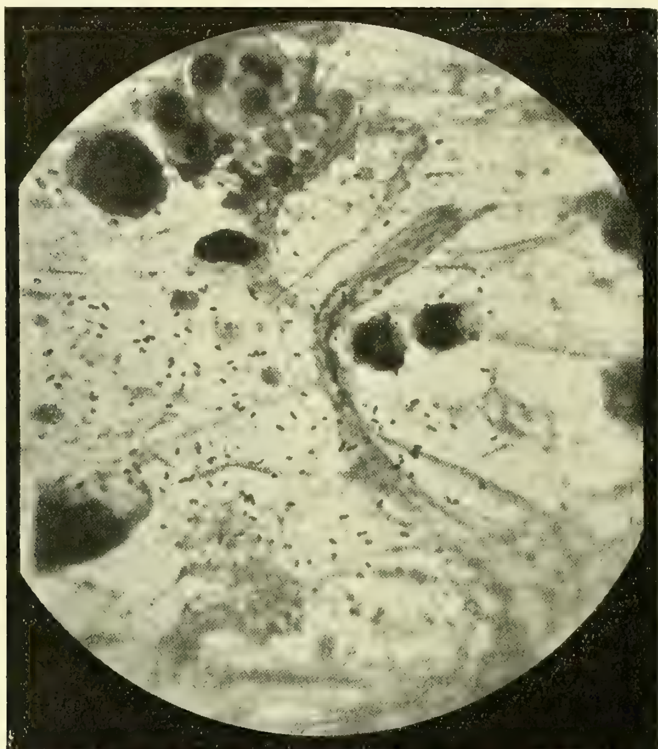


Fig. 1. Influenza, frisch fiebernder Fall; Sputumausstrich, mit verdünntem Fuchsin gefärbt. Vergr. 1 : 1000. [Originalphotographie von R. Pfeiffer aus dem Jahre 1892*).]

und untersuchungsfähig erhalten. Die Färbung des Deckglasausstrichpräparates geschieht nach R. Pfeiffer am besten mit einer 1 : 10 verdünnten Karbolfuchsinlösung durch 5—10 Minuten oder mit Löfflerschem Methylenblau, welches man ungefähr 2—5 Minuten einwirken läßt. Bei der Fuchsinfärbung treten die Zellkerne und die winzigen Influenzabacillen leuchtend rot gegenüber dem schwachrot gefärbten Zellplasma hervor, eine Differenzierung, wie sie bei Anwendung

*) Herrn Geheimrat Prof. Dr. R. Pfeiffer, der mir sein besonderes Wohlwollen durch die Ueberlassung seiner wertvollen Influenzaphotogramme aus der Zeit der Influenzabacillenentdeckung bewies, sage ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank.

Desgleichen bin ich zu ganz besonderem Danke meinem lieben Kollegen, Herrn Privatdozent Dr. Carl Prausnitz, verpflichtet, der sich in liebenswürdigster Weise der großen Mühe unterzog, mir die Keuchhustenphotogramme herzustellen

des Methylenblaus nicht mit derselben Schärfe zu konstatieren ist. Ferner können wir schwach saures Gentianaviolett anwenden. Ich habe auch mit ganz schwachen Lösungen von Kristallviolett (konzentrierte Lösung 1 ad 20 aqua) bei langer Färbedauer sehr distinkte Bilder erhalten. Sehr gute Präparate erhält man nach meiner Erfahrung auch, wenn man zunächst des in dem Sputum enthaltenen Mucins halber — dieses hindert in vielen Fällen die Färbbarkeit der Bakterien in starkem Maße — vor der Färbung 1-proz. Essigsäure anwendet. Es wird hierdurch bewirkt, daß nur die Zellen und die Bakterien, letztere scharf hervortretend, gefärbt werden; die dazwischen liegende Schleimsubstanz nimmt keinen Farbstoff an.

In den Ausstrichpräparaten (s. Fig. 1) finden wir die Bacillen meist in ungeheurer Zahl und in charakteristischer Anordnung in Haufen — oft viele Tausende in einem Haufen — oder in Zügen (oft fischzugartige Anordnung) zwischen den Eiterzellen, soweit es sich um frische und reine Fälle handelt. Freilich ist auch manchmal, namentlich wo Mischinfektionen im Spiel sind, die Zahl der im Gesichtsfelde zu konstatierenden Bakterien so gering, daß eine Diagnose aus dem mikroskopischen Nachweis unmöglich werden kann. Diese Fälle aber scheinen zu Zeiten der Pandemie sehr selten gewesen zu sein; erst mit dem Erlöschen derselben finden wir häufiger erwähnt, daß die Influenzabacillen in vielen Fällen im Ausstrich minder zahlreich zu finden sind. Während, wie wir bereits erwähnt haben, in frischen Fällen die Influenzabacillen extracellulär zu finden sind, so sehen wir im weiteren Verlaufe der Krankheit sowie in der Rekonvaleszenz die Influenzabacillen zunächst zum Teil, späterhin gänzlich intracellulär gelagert.

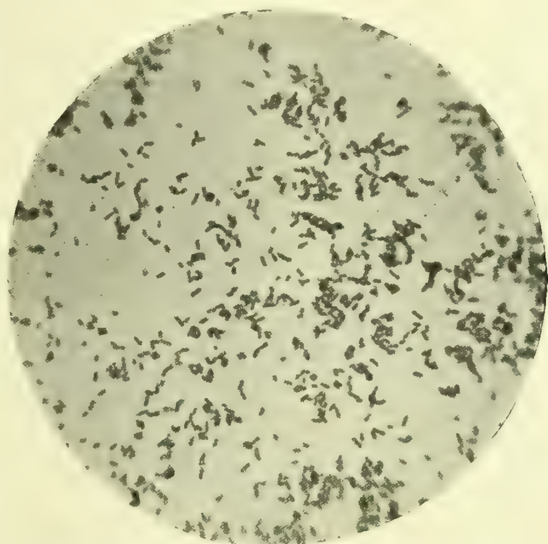


Fig. 2. Influenzabacillenpräparat, von der Kultur ausgestrichen, mit Fuchsin gefärbt. Vergr. 1:1000. (Originalphotographie von R. Pfeiffer aus dem Jahre 1892.)

Die Morphologie des Influenzabacillus sei im folgenden beschrieben:

Die Größe des Influenzabacillus ist nach Flügge 0,2—0,3 μ zu 0,5 μ. Oft liegen die Bakterien zu zweit mit ihren Enden aneinander, so daß sie, wie R. Pfeiffer mit Recht betont, auf den ersten Blick mit Diplokokken zu verwechseln sind. Oefters sieht man auch bereits im Originalausstrich, häufiger noch in Kulturen, Scheinfädenbildung. Diese Scheinfäden sind Involutionsformen, die be-

reits R. Pfeiffer bei seinen Fällen wiederholt antraf. Grassberger konnte Influenzabacillenkulturen durch Züchtung auf erstarrtem Pferdeblutserum künstlich zur Scheinfädenbildung bringen, während Delius & Kolle bei schlechten Ernährungsbedingungen regelmäßig Scheinfädenbildungen auftreten sahen. Jochmann beschreibt ebenfalls das plötzliche Auftreten von Scheinfäden bei einer Influenzageneration. Ich selbst konnte mich wiederholt überzeugen, daß namentlich bei schlechten Ernährungsbedingungen, oft aber auch ohne daß der Grund eruierbar war, ein Influenzastamm unvermittelt, oft längere Zeit, Neigung zur Scheinfädenbildung zeigte, die dann später ebenso plötzlich verschwand. Außerdem konnte ich wiederholt konstatieren, daß im Kondenswasser von Kulturen, welche Scheinfädenbildung auf der Agaroberfläche nicht zeigten, Scheinfäden zu finden waren. R. Pfeiffer hat, wie noch später bei der Pseudoinfluenzafrage erwähnt werden wird, drei Stämme, die er aus bronchopneumonischen Herden diphtheriekranker Kinder gezüchtet hat, und welche konstant Scheinfädenbildung zeigten, als Pseudoinfluenzabacillen bezeichnet, eine Differenzierung, welche nach seiner heutigen Meinung auf Grund rein morphologischer Unterschiede nicht mehr aufrecht zu erhalten ist. Beweisend ist meines Erachtens ein Fall von Korentschewski, der bei einer Influenzapneumonie typische Influenzabacillen züchten konnte, während im pleuritischen Exsudat desselben Falles sich hämoglobinophile Bakterien in Reinkultur fanden, welche bei sonst influenzagleichen Eigenschaften ausgesprochene Scheinfädenbildung sowohl im Original als auch in den Kulturen zeigten. Mit Recht hält er die bei der Pleuritis gefundenen Bakterien trotz ihrer Scheinfädenbildung für echte Influenzabacillen.

Der Influenzabacillus zeigt sanft abgerundete Enden, ist sporenlos, was mit seiner geringen Widerstandsfähigkeit gut in Einklang zu bringen ist. Er zeigt keine Kapselbildung. Infolge des Fehlens von Geißeln zeigt er keine Eigenbeweglichkeit. R. Pfeiffer erwähnt, daß er den Bacillen der Mäuseseptikämie ähnlich sei, jedoch sei er viel kleiner.

Was die Färbbarkeit in Kulturausstrichen anlangt, so sind hier die Bacillen im ganzen meist viel leichter färbbar als in dem Auswurfspräparate. Der Influenzabacillus färbt sich mit allen gebräuchlichen Anilinfarbstoffen, besonders gut mit Fuchsin. Mit Löfflerschem Methylenblau gefärbt zeigt er oft Andeutung von Polfärbung.

Der Influenzabacillus ist gramnegativ. Diese Eigenschaft ist besonders bei den Originalausstrichen vom Krankenmaterial zu berücksichtigen: Es soll nie neben den anderen Färbungen die Gramfärbung unterbleiben.

Züchtung des Influenzabacillus.

So leicht auch der mikroskopische Nachweis des Influenzabacillus in geeigneten Fällen erscheint, die Züchtung desselben bietet doch einigermaßen erhebliche Schwierigkeiten. Wie bereits erwähnt, war es R. Pfeiffer zunächst nur gelungen, auf gewöhnlichen Nährböden im ersten Ausstriche kleine Kolonien zu bekommen, welche sich als Influenzabacillenkolonien erwiesen. Eine Weiterzüchtung als Reinkultur, welche zum Studium jedes Krankheitserregers notwendig er-

scheint, schien zunächst unmöglich. PFEIFFER beobachtete, daß auf den Originalplatten nur dann Influenzabacillenkolonien wuchsen, wenn der Auswurf, nicht weiter vorbehandelt, ausgestrichen worden war. Verdünnte er aber den Auswurf in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung, oder wusch er ihn nach KITASATOS Vorschrift in sterilem Wasser, so bekam er kein Influenzakolonienwachstum, trotz der enormen Zahl von Influenzabacillen im Originalausstrichpräparat. Durch lange Erwägungen und nach vielen vergeblichen Mühen fand R. PFEIFFER im Blute den so lang ersehnten Nährstoff für die Influenzabacillen. „Durch gewisse hypothetische Erwägungen geleitet,“ schreibt PFEIFFER, „brachte ich steril aufgefangenes Blut tropfenweise auf die Oberfläche von schräg erstarrten Agarröhrchen und verrieb damit eine Spur von Influenzasputum. Es wuchsen in dieser Mischung zahllose Influenzakolonien in einer Ueppigkeit, wie ich dies bis dahin kaum gesehen hatte. Das brachte mich auf den Gedanken, Abimpfungen auf derartigen Blutagar zu versuchen. Und in der Tat erhielt ich nun zum erstenmal reichliche Kulturen von Influenzabacillen in zweiter Generation. Jetzt war es ein leichtes, nachdem der Nährboden gefunden, die Züchtungen in einer beliebigen Reihe von Generationen fortzusetzen. So besitze ich Influenzabacillenkulturen, die seit 8 Monaten auf diesem künstlichen Substrat umgezüchtet sind, und die ihre ursprüngliche Wachstumsenergie ungeschwächt bewahrt haben. Auch die ältesten Kulturen haben keine weitergehende Anpassung an saprophytische Lebensbedingungen erfahren und gedeihen wie im Anfang ausschließlich auf Blutagar, während Abimpfungen auf jeden anderen Nährboden steril bleiben.

Das Blut ist keine einheitliche Substanz; es besteht aus Blutkörperchen und Plasma, das seinerseits beim Gerinnen im Blutserum und Fibrin zerfällt. Es hat großes Interesse, denjenigen Anteil des Blutes herauszufinden, welcher von den Influenzabacillen als Nährstoff assimiliert wird. Es ließ sich nun sofort die überraschende Tatsache feststellen, daß auf völlig klarem, zellenfreiem Blutserum die Influenzastäbchen nicht zu Kolonien auswachsen können, daß dagegen deutliche Entwickelung eintritt, wenn das Serum durch beigemengte rote Blutscheiben getrübt ist. So wurde die Aufmerksamkeit auf die roten Blutkörperchen gelenkt. Es gelang nun, die letzteren möglichst rein von den anderen Blutbestandteilen zu gewinnen. Zu diesem Zwecke wurde frisch entnommenes Blut mit einem großen Ueberschuß sterilisierter Kochsalzlösung geschüttelt und dann im Eisschrank sedimentiert. Die roten Blutkörperchen bildeten nach 24 Stunden einen feinpulverigen Bodensatz, der vorsichtig dekantiert und dann auf dieselbe Weise noch zweimal mit neuen Mengen der Kochsalzlösung gewaschen wurde. Die von Serum und Fibrin vollständig befreiten roten Blutkörperchen wurden dann auf die Oberfläche schräg erstarrter Agarröhrchen übertragen. Auf den so bereiteten Nährsubstraten zeigten die Influenzastäbchen nun eine außerordentlich üppige Entwickelung. Es war damit bewiesen, daß der gesuchte Stoff in den roten Blutkörperchen enthalten ist.

Diese letzteren sind ihrerseits wieder aus Hämoglobin und Stroma zusammengesetzt, die man durch einfache Manipulationen voneinander trennen kann. Durch mehrmaliges Gefrieren und Auftauen oder durch Schütteln mit einer Spur Aether gelingt es unschwer, die nach der oben beschriebenen Methode rein dargestellten roten Blutkörper-

chen zu zerstören und das Hämoglobin in Lösung überzuführen. Der Aether wurde alsdann im Vakuum bei niedriger Temperatur verdampft und die restierende sehr konzentrierte Hämoglobinlösung durch ein Kieselguhrfilter gesaugt, wobei die Stromata vollständig zurückgehalten wurden. Ich erhielt so ganz klare, fast chemisch reine Auflösungen des Blutfarbstoffs in 0,6-proz. Kochsalzlösung. Brachte ich Tröpfchen davon auf Agar und besäte sie mit Influenzabacillen, so entwickelten sich die Kolonien ebenso reichlich wie in vollem Blut.

Also das Hämoglobin ist derjenige Anteil des Blutes, welcher den Influenzabacillen für ihr Gedeihen unentbehrlich ist."

Ich glaubte diese Ausführungen Pfeiffers, ebenso wie es Beck in der ersten Auflage dieses Handbuches getan hat, ausführlich wiedergeben zu sollen; sie zeigen mit geschichtlicher Treue die Schwierigkeiten, welche die Entdeckung Pfeiffers begleiteten und ihr besondere Bedeutung verliehen.

Die Angabe Pfeiffers, daß das Hämoglobin derjenige Bestandteil des Blutes sei, welcher die Wachstumsförderung für die Influenzabacillen bedingt, wurde durch die Arbreiten von Huber, Voges, Cantani, Ghon & Preyss, Luerssen u. a., welche auf mit reinem Hämoglobin versetzten Nährböden gutes Wachstum fanden, vollends bestätigt. Andererseits wurde von verschiedener Seite, so z. B. von Davis, Czaplewski u. a. nachgewiesen, daß schon geringe Mengen Blut bzw. Hämoglobin genügen, um das Wachstum von Influenzabacillen zu ermöglichen. Davis fand, daß bereits bei einer Verdünnung des Hämoglobins im Nährboden von 1:180000 Wachstum erfolge. Ghon & Preyss, sowie Luerssen bewiesen, daß das Blut bzw. das Hämoglobin allein mit Wasseragar gemengt, Influenzabacillen nicht wachsen lassen, sondern, daß unbedingt außer dem Hämoglobin noch ein Bestandteil der Bouillon oder Milch hierzu notwendig erscheint.

Pfeiffer hat ursprünglich seine Nährböden durch Auftragen von frisch aufgefangenem Menschenblut auf die Oberfläche von Agarröhrchen hergestellt, gleichzeitig aber auch mitgeteilt, daß auch andere Blutarten, namentlich Taubenblut, aber auch Meerschweinchen-, Kaninchen-, sogar auch Fischblut verwendet werden kann. Das Taubenblut wird steril aus der großen Flügelvene entnommen. Zu diesem Zwecke werden die Federn sorgfältig entfernt und die Haut eingehend desinfiziert, sodann die Flügelvene angestochen, das frisch ausfließende Blut mit einer großen Oese auf Agarröhrchen gebracht, möglichst gleichmäßig auf deren Oberfläche verrieben. Auch die Entnahme des Blutes anderer Tierarten erfolgt am besten durch Eröffnung größerer Venen unter Kautelen, welche die Sterilität sichern. Statt das Blut auszustreichen, haben spätere Untersucher, so Voges, Czaplewski u. a., eine Mischung frischen Blutes mit Agar vorgenommen und so Blutagar erzeugt. Voges brachte zu diesem Zwecke etwas steriles Menschenblut in eine Petrischale und goß darüber heißen Agar, mischte gut und bekam auf diesem Nährboden gutes Influenzabacillenwachstum. Czaplewski mischt Agar mit Taubenblut, so daß noch gerade eine schwach-rötliche Färbung zu konstatieren ist. Auch die übrigen Tierarten eignen sich zur Herstellung von Blutagargemischen, die man am besten durch Zusatz von 1 ccm defibrinierten

Blutes zu 4 ccm 3-proz. Fleischwasseragar bereitet. Nur Ziegenblut fand ich weniger geeignet.

Während die einen nach dem Vorgang PFEIFFERS Agarröhrchen anwenden, empfehlen die anderen besonders Petrischalen. Wenn PFEIFFER Agarröhrchen verwendete, so geschah dies wohl hauptsächlich aus dem Grunde, weil die Influenzabacillen bei Austrocknung des Nährbodens, wie sie oft bei Kultivierung auf Petrischalen zu konstatieren ist, nicht oder kümmerlich gedeihen. Es ist daher bei Anwendung von Petrischalenkulturen notwendig, eine Austrocknung des Nährbodens zu vermeiden. Wichtig ist, der Sterilität des Blutnährbodens sicher zu sein. Zu diesem Zwecke empfiehlt es sich, die Blutagarröhrchen bzw. Platten vor ihrer Benutzung für 24 Stunden in den Brutschrank zu bringen und nur jene Röhrchen bzw. Platten zu verwenden, bei welchen eine Verunreinigung nicht zu konstatieren war.

Zur Züchtung des Influenzabacillus ist besondere Vorsicht schon bei der Entnahme sowie der Vorbereitung des Ausgangsmaterials notwendig. Am besten werden wir das aus tieferen Teilen kommende Sputum direkt während eines Hustenstoßes in einer sterilen Petrischale auffangen und möglichst sofort verarbeiten. Ich habe mich gelegentlich meiner Untersuchungen bei einer Influenzaepidemie 1906/07 in Königsberg davon überzeugen können, daß die Züchtungsresultate um so besser sind, je schneller die Verarbeitung des Materials erfolgt. Es empfiehlt sich zu diesem Zwecke am besten die Beschickung der Nährböden gleich im Krankenzimmer bzw. bei der Autopsie selbst vorzunehmen, nachdem man sich durch mikroskopische Untersuchung davon überzeugt hat, ob Influenzabacillen überhaupt vorhanden sind, ob sie zahlreich vorhanden sind und ob sie in Reinkultur bzw. stark mit anderen Bakterien gemischt sich vorfinden. Die mikroskopische Untersuchung wird in vielen Fällen unsere Züchtungsmethode bestimmen. In jedem Falle soll eine typische Eiterflocke in einer bereit stehenden Serie von Gefäßen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen werden. Physiologische Kochsalzlösung ist nach meinen Erfahrungen gewöhnlichem Wasser, welches die Influenzabacillen zu schädigen imstande ist, vorzuziehen. Wie ich bereits oben erwähnt habe, habe ich in Fällen, wo die Eiterflocken sich aufzulösen drohten, die Waschung in Zentrifugenröhrchen mit nachträglicher Zentrifugierung der Flocken mit Erfolg vorgenommen. Durch dieses Waschen bezwecken wir eine Reinigung der Eiterflocken von den Mundbakterien und erzielen so oftmals gleich auf der ersten Platte bzw. dem ersten Röhrchen Reinkulturen.

Namentlich da, wo die Influenzabacillen mit anderen Mikroorganismen gemischt im Auswurf, wie wir uns mikroskopisch überzeugt haben, vorkommen, werden wir mit Erfolg eine Verdünnung des Materials vornehmen, und zwar ein Eiterflöckchen in 1—2 ccm physiologischer Kochsalzlösung, Bouillon oder Peptonlösung. Da die Influenzabacillen auch, wo sie mit anderen Bakterien verunreinigt sind, meistens dieselben an Zahl um ein hohes Multiplum überragen, werden wir durch eine derartige Verdünnung des Materials aus den Platten verhältnismäßig viel mehr Influenzabacillenkolonien gegenüber einer nur geringen Zahl von Mischerregern gewinnen, ja oft bei hinreichender Verdünnung gleich Reinkulturen erzielen;

und selbst für den Fall einer überwiegenden Zahl von anderen Bakterien werden durch die Verdünnungsmethode die Chancen einer Gewinnung von isolierten Influenzabacillenkolonien vergrößert.

Es wird also eine Oese dieser Emulsion oder eine gewaschene Eiterflocke auf der Oberfläche unseres Blutnährbodens unter leichtem Druck verrieben. Stets muß zur Kontrolle eine Beschickung von gewöhnlichen Nährboden mit unserem Material erfolgen. Diese Kontrolle habe ich oft auf der Blutagarplatte selbst vorgenommen, indem ich nur einen Teil derselben mit Taubenblut oder Kaninchenblut bestrich, die andere Hälfte blutfrei ließ.

Nach 18—24-stündigem Aufenthalte im Brutschrank bei 37° beobachtet man auf der Oberfläche der Blutagarröhrchen bzw. Platten zahlreiche, meist dicht gedrängt stehende, wasserhelle und durchscheinende Kolonien, die bei Anfertigung von mikroskopischen Präparaten sich als aus feinsten Bacillen bestehend erweisen. Die Kontrollröhrchen bzw. Kontrollplatten ohne Blut oder blutfreie Teile der Platten sind entweder ganz steril oder zeigen nur andersartige Bakterienkolonien (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Micrococcus catarrhalis etc.). Es sei hier nochmals erwähnt, daß man, wie bereits Pfeiffer fand, manchmal in Fällen, wo unvorbehandeltes Sputum zur Aussaat verwandt wird, auf blutfreien Nährböden Wachstum von Influenzabacillenkolonien, wenn es auch kümmerlich ist, infolge des Hämoglobingehaltes des Sputums finden kann. Dies wird man aber durch Waschen sowie Verdünnung des Auswurfs vermeiden.

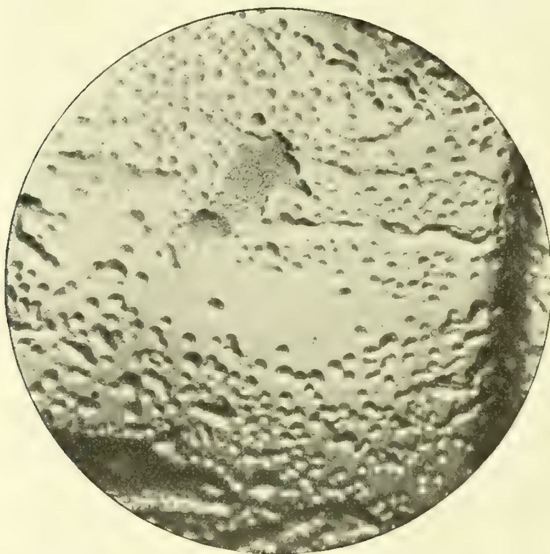


Fig. 3. Kolonien des Influenzabacillus auf R. Pfeiffers Taubenblutagar (24-stündige Kultur). Schwache Vergrößerung. (Originalphotographie von R. Pfeiffer aus dem Jahre 1892.)

Wenn wir einen derartigen, aus Influenzabacillenkolonien bestehenden Rasen bei schwacher Vergrößerung (ungefähr 30-fach) betrachten, so erscheint er wie aus einzelnen Tautröpfchen zusammengesetzt, die merkwürdigerweise wenig Neigung haben zusammenzufließen. Nur, wenn sie besonders dicht gedrängt sind, können wir ein Konfluieren zu größeren Tröpfchen beobachten; jedoch sind die einzelnen Kolonien meistens voneinander zu unterscheiden. Die Kolonien sind unter dem Mikroskope homogen, ungekörnt (s. Fig. 3).

Das Kondenswasser ist nur dann mit Influenzabakterien durchwachsen, wenn Blut in dasselbe hineingelangt ist. Ist dies nicht der Fall, so erscheint es immer bakterienfrei und klar.

Das Abstechen der Kolonien zum Zwecke der Herstellung von Reinkulturen aus Agarröhrchen erfolgt entweder durch etwas gegen die Agaroberfläche gebogenen Platindraht; oder wenn die Kolonien auf der Oberfläche der Blutagarröhrchen zu dicht sitzen, kann man durch Ablösung des Agars von der Röhrchenwand denselben mittels eines rechtwinklig gebogenen Spatels in eine sterile Petrischale schieben und da entweder mit freien Augen oder unter dem Mikroskope die verdächtigen Kolonien abstechen. Bei Ausstrichen in Petrischalen wird, wie es bei allen Reinzüchtungsmethoden üblich ist, verfahren.

Der Influenzabacillus ist streng aërob. Demzufolge gedeiht er in der Tiefe von Stichkulturen ganz und gar nicht. Bei Sauerstoffabschluß und hoher Schicht der Nährböden wächst er selbst bei reichlichster Anwesenheit von Hämoglobin nicht im geringsten. In einer Atmosphäre von Wasserstoff findet nur kümmerliches Wachstum unter Auftreten von Degenerationsformen statt.

Das Sauerstoffbedürfnis des Influenzabacillus hat zur Folge, daß man bei seiner Züchtung in flüssigen Nährböden besondere Vorsichtsmaßregeln anwenden muß. Mischt man Blut mit Bouillon, so gedeiht der Influenzabacillus nur dann gut und reichlich, wenn man der Blutbouillon eine geringe Höhe und eine möglichst große Luftoberfläche gewährt (Kolle & Delius). Zu diesem Zwecke kann man mit Erfolg Flaschen mit besonders breitem flachen Boden (Durchmesser 15 cm), die nur $^1/_2$ cm hoch gefüllt werden, verwenden. Auch erhält man sehr gute Resultate, wenn man Reagenzröhrchen ungefähr nur 1 bis $1^1/_2$ cm hoch mit Blutbouillon füllt und behufs Influenzawachstums fast wagrecht — ohne daß die Flüssigkeit den Wattepfropf berührt — geneigt im Brutschrank unterbringt; hierdurch wird bei sehr geringer Flüssigkeitsschicht verhältnismäßig reicher Sauerstoffzutritt ermöglicht.

Das Temperaturoptimum ist für den Influenzabacillus bei 37° gelegen. Bei dieser Temperatur wird der Höhepunkt des Wachstums in 18—24 Stunden erreicht. Am schnellsten geht das Wachstum auf Taubenblut vor sich, etwas langsamer erfolgt es auf Menschen- oder Kaninchenblut. Viel besseres Wachstum erhält man nach unseren Erfahrungen beim Aufstreichen des Blutes als bei der Anfertigung von Blutagargemischen. Nach Beck ist die obere Temperaturgrenze bei 42—45° gelegen, während die untere 26—27° sein soll. Mit dieser Angabe stehen Erfahrungen von Auerbach im Widerspruche, welcher auf Czaplewskis Nährboden (wenig Taubenblut mit Agar gemischt) Wachstum von Influenzabacillen bei 22° erzielte. Luerssen bestätigte die Angaben Czaplewskis, der diesen Befund mitgeteilt hatte: L. konnte nach 2—3 Tagen bei 22° deutlich sichtbare Influenzabacillenkolonien, die sich aber nicht so üppig wie sonst entwickelten, konstatieren. Wichtig ist, zu wissen. daß ein zu langer Aufenthalt von Influenzabacillenkulturen im Brutschranke eine Weiterzüchtung unter Umständen gefährden kann. Es empfiehlt sich daher, die Influenzabacillen nach Becks Erfahrungen nur 2—3 Tage, nach meinen Erfahrungen nur 24 Stunden im Brutschrank bei 37° zu belassen, hierauf sie bei Zimmertemperatur von 20—23° aufzubewahren und am besten jeden 5. Tag, spätestens nach 8—10 Tagen weiterzuimpfen.

Da die Bereitung des Blutagars immerhin infolge des Zeit- und Tieraufwandes, der hierzu erforderlich ist, einigermaßen umständlich

ist, setzten bereits frühzeitig Bestrebungen ein, Ersatznährböden zu schaffen. So hat bereits R. Pfeiffer nach Präparaten gesucht, welche das Hämoglobin zu ersetzen imstande wären. Auf Grund ausgedehnter chemischer Untersuchungen, sowie gestützt auf die Beobachtung, daß auch auf bei 70⁰ erhitztem Hämoglobin die Influenzabacillen ausgezeichnet, auf gekochtem Blute ebenfalls, wenn auch kümmerlich wachsen, kam Pfeiffer zur Ueberzeugung, daß das Hämoglobin nicht in seiner Eigenschaft als Sauerstoffüberträger, sondern nur infolge seines Eisengehaltes für Influenzabacillen wachstumsfördernd wirke. Er bemühte sich daher, auf Eisenpräparaten Wachstum zu erzielen. Auf dem zu diesem Zweck hergestellten Eisenalbuminat konnte er jedoch Influenzabacillen nicht züchten. Auch Ghon & Preyss haben eine ganze Reihe Eisenpräparate ohne Erfolg versucht, so z. B. die beiden Blutlaugensalze, Nitroprussid-Natrium, pyrophores Eisen, ameisensaures Eisen, weinsaures Eisen, Harnstoff mit Eisen bis zur Biuretreaktion erhitzt. Dennoch konnten die beiden Autoren Pfeiffers Ansicht, daß der Eisengehalt das Wesentliche an der Hämoglobinwirkung sei, folgendermaßen bestätigen: schon Cantani hatte gefunden, daß auf Gallennährböden ein Wachstum der Influenzabacillen erfolge, ein Befund, welchen Ghon & Preyss auch erheben konnten. Sie fanden, daß bei Zusatz sonst aller Gallenbestandteile, wenn das in der Galle enthaltene Eisen fehlte, ein Wachstum von Influenzabacillen nicht erfolge. Andererseits konnten sie feststellen, daß die Galle um so besser das Wachstum von Influenzabacillen ermögliche, je eisenhaltiger sie ist. Abgesehen davon, konnten die beiden genannten Autoren bei Symbioseversuchen, deren Besprechung unten erfolgen soll, finden, daß in gewissen Versuchsreihen nur bei Zusatz von Eisenpräparaten zum Nährboden symbiotisches Wachstum konstatiert werden konnte.

War es also nicht möglich, durch Eisenpräparate eine Kultivierung zu erzielen, so wurden zahlreiche Versuche angestellt, auf Körpersubstanzen, welche das Blut ersetzen sollten, Züchtung vorzunehmen. Bereits Pfeiffer hat, wie schon oben erwähnt, Hämoglobinnährböden erzeugt, Voges benutzte mit Erfolg menschliches Hämoglobin; so haben auch Kolle & Delius durch Gefrieren und Auftauen des Blutnährbodens das Hämoglobin frei gemacht. Huber suchte aus dem Hommelschen Hämatogen durch Kochen mit Kalilauge ein dauerhaftes steriles Blutpräparat herzustellen, er erzielte zwar Wachstum, doch waren die Resultate nicht sehr befriedigend. Nastjukoff versuchte statt des Hämoglobins den Zusatz von Hühnereigelb und berichtete über gutes Wachstum, eine Angabe, welche Voges, Capaldi sowie Richter nicht bestätigen konnten. Auch spätere Versuche von Cantani zeigten, daß auf reinem koagulierten Eieralbumin, sowie auf reinem koagulierten Eidotter das Wachstum von Influenzabacillen nur kümmerlich erfolge, daß diese beiden Substanzen aber mit Agar vermischt, überhaupt kein Wachstum erzielen lassen.

Cantani suchte das Hämoglobin durch S p e r m a zu ersetzen und erzielte, wie er angibt, sehr gute Erfolge. Er schreibt diese Resultate dem Gehalt des Spermas an Serumalbumin und Cholestearin zu. Ghon & Preyss sowie Luerssen konnten, wenn sie mit Sicherheit Blutbeimengungen ausschlossen, zeigen, daß auf reinem Sperma Influenzabacillenwachstum nicht erfolge, daß es also nur den Blutbeimengungen, welche Cantani bei der Gewinnung des Spermas bzw. Hodensaftes

erhalten hat, das Wachstum der Influenzabacillen zuzuschreiben war.

Auch die Angaben Cantanis, daß es ihm gelungen sei, auf hämoglobinfreiem Serum und Ascites Influenzabacillenwachstum zu erzielen, weisen Ghon & Preyss zurück. Mit Recht sagen sie, daß der negative Hämoglobinbefund durch spektroskopischen Nachweis nichts beweise, da schon kleinste Mengen (nach Davis 1 : 180 000) zur Erzielung von Influenzawachstum genügen. Sie wiesen darauf hin, daß sogar manchmal in gewöhnlichem Fleischagar unter Umständen durch den geringen Hämoglobingehalt ohne jedweden Zusatz Influenzabacillenwachstum stattfinden könne.

Grassberger fand, daß am Rande eines Rasens von Staphylococcus pyogenes aureus Riesenwachstum von Influenzabacillenkolonien erfolge. In weiteren Versuchen konnte er sehen, daß auch sterilisierte 24-stündige Agarkulturen, wenn die Erhitzung nicht zu lange erfolgt war ($^1/_4$ Stunde), ausgegossen und mit Influenzabacillen-Blutgemisch bestrichen, Riesenwachstum des Influenzabacillus zeigten. Er nahm an, daß nicht die Symbiose, sondern die Einwirkung bakterieller Produkte auf das Blut für das Wachstum des Influenzabacillus fördernd sei. Auch Meunier teilt mit, daß er eine Begünstigung des Wachstums des Influenzabacillus auf Blutagar in Gemeinschaft mit dem Staphylococcus aureus gefunden habe. (Satellitisme culturel.)

Cantani konstatierte, daß er auf hämoglobinfreien Nährböden bei Zusatz von lebenden Gonokokken und Diphtheriebacillen, sowie Staphylokokken (besonders gut bei Zusatz der ersteren beiden) gutes Wachstum von Influenzabacillen gesehen habe. Auch bei Zusatz von, durch 3 Stunden bei 60^0 sterilisierten Kulturen dieser fördernden Keime konnte er ebenfalls gutes Wachstum des Influenzabacillus erzielen. Weniger gut war das Wachstum, wenn er auf 100^0 erhitzte fördernde Keime zusetzte. Er ist der Ansicht, daß nicht die Symbiose, sondern gewisse bei höherer Hitze zerstörbare Bakterienleibessubstanzen diese Förderung bewirken. Während Ghon & Preyss die Befunde Cantanis nicht bestätigen konnten, und die Meinung vertraten, daß auch bei Zusatz von lebenden oder toten fördernden Kulturen Hämoglobin oder Hämatin zum Wachstum des Influenzabacillus erforderlich sei, konnte Luerssen die Angaben Cantanis in eingehenden Versuchen im Pfeifferschen Institute einwandfrei bestätigen. Auch er hat auf Nährböden ohne Blut oder Blutfarbstoffzusatz unter Zuhilfenahme fördernder Kulturen Influenzabacillen züchten können. Besonders geeignet fand er lebende Kulturen von Staphylococcus albus und aureus, sowie Prodigiosus, während er Diphtheriebacillen weniger geeignet fand. Zusatz toter Kulturen von Coli, Prodigiosus, Violaceus sowie Vibrio Metschnikoff ergab immer üppiges Wachstum. Daß der Bakterienfarbstoff des Prodigiosus keine Rolle spielt, wurde durch Anwendung farbloser Prodigiosuskulturen, welche ebenso fördernd wie die farbstoffbildenden wirkten, bewiesen. M. Neisser hat in interessanten Versuchen symbiotisches Wachstum von Influenzabacillen mit Xerosebacillen auf gewöhnlichem Agar durch viele Generationen hindurch erzielen können und dabei gefunden, daß trotz der langen Fortzüchtung auf gewöhnlichen Nährböden diese Influenzabacillen nicht imstande sind, auf gewöhnlichem Agar ohne Xerosebacillen zu wachsen. Auch in Bouillon mit Xerosebacillen ohne Blutzusatz erfolgt Influenzabacillenwachstum. Dieser Erfolg ist nur bei Anwendung

lebender Xerosekulturen zu erzielen, Neisser nennt derartig fördernde Keime „Ammen“ und fand, daß in derartigen Xerose-Influenzabacillenagarkulturen die Influenzabacillen besonders lange sich überimpfbar erhalten (bis zu 20 Tagen). Nach Neisser können auch Diphtheriebacillen als „Ammen“, wenn auch mit minder gutem Erfolg fungieren. Auch Allen konnte den Einfluß fördernder Mikroorganismen bestätigen. Er fand auch, daß die Influenzabacillen bei Züchtungsversuchen auf Influenzaauswurf dann besonders gut wuchsen, wenn als Mischerreger Pneumokokken und Staphylokokken mit zugegen waren, und daß hieraus die Reinkultur leichter zu erzielen war als aus Sputum, welches beinahe ausschließlich Influenzabacillen in größerer Menge beherbergte. Er glaubt auch, daß vielleicht im Organismus die Symbiose eine besondere Rolle spielt. Vielleicht sind auch dem Gehalt des Sputums an fördernden Keimen die angeblich guten Resultate zuzuschreiben, welche Fichtner bei Anwendung von Sputumnährböden beschreibt.

Als besonders gut wird von Ghon & Preyss ein leicht herzustellender Hämatinnährboden empfohlen, dessen Darstellungsweise von den Autoren folgendermaßen beschrieben wird: „Fleisch wird in der vorschriftsmäßigen Weise gekocht, jedoch nicht filtriert. Dem so bereiteten Fleischwasser wird sodann in der üblichen Weise 1 Proz. Pepton, 1/2 Proz. Kochsalz und 1—2 Proz. Agar zugesetzt und das Gemenge neutralisiert. Nachher wird diesem unfiltrierten, noch heißen Gemenge eine größere Quantität in Sodalösung gekochten frischen Rinderblutes beigemengt. Dabei ist eine größere Menge Blutes ganz irrelevant, nur ist zu starke Alkaleszenz zu vermeiden. Die ganze Mischung bleibt nun gut durchgeschüttelt, je 2—4 Wochen unfiltriert stehen, wird dann durch Watte filtriert und in Eprouvetten abgefüllt. Der sonst klare Agar zeigt nunmehr einen grünlichen Farbenstich. Dieser Nährboden kann, ohne Schaden zu leiden, wiederholt aufgekocht und verflüssigt werden und scheint unbegrenzt lange Zeit haltbar zu sein. Er eignet sich nicht nur in hervorragender Weise zur Züchtung des Influenzabacillus, natürlich nur mit Zusatz fördernder Keime, sondern auch zur Züchtung anderer Bakterien.“

Bei Züchtung aus Sputum ist der Zusatz von fördernden Keimen nicht notwendig, da meistens solche bereits im Sputum enthalten sind.

Ich möchte zum Schlusse dieses Absatzes noch auf die Nährböden Bordets hinweisen, welche wir bei der Besprechung der Keuchhustenbacillen erwähnen werden. Auch sie eignen sich, wenn auch nicht in gleich gutem Maße wie für die Keuchhustenbacillen zur Züchtung des Influenzabacillus. Es sei hier bemerkt, daß vorläufig die sichersten Resultate das Arbeiten mit Nährböden ergibt, welche mit nativem Blute hergestellt sind.

Lebensfähigkeit und Resistenz des Influenzabacillus.

Die ersten Versuche über die Lebensdauer und Widerstandsfähigkeit der Influenzabacillen rühren von R. Pfeiffer her. Dieser fand, daß Influenzabacillen, in steriles Leitungswasser gebracht, nach 24 Stunden zum größten Teil, nach im ganzen 32 Stunden vollkommen abgestorben sind. In Bouillon fand er eine Lebensdauer von 14—18 Tagen, auch auf Blutagar unter den günstigsten Verhältnissen

war die Lebensdauer nicht länger. Gegen Austrocknung zeigten die Bacillen eine äußerst geringe Resistenz, Blutagarkulturen, mit der Platinöse zusammen mit dem sie einhüllenden Blut auf sterile Glasflächen verrieben, zeigten im Brutschrank von 37° schon nach 5—10 Minuten eine merkliche Verminderung der Kolonienzahl und schon nach 1—2 Stunden waren die Influenzabacillen sämtlich abgestorben. Bei Zimmertemperatur in der ziemlich feuchten Laboratoriumsluft sah Pfeiffer die Influenzabacillen nach etwa 8 Stunden absterben und es gelang ihm niemals nach 20 Stunden Kolonien zu erhalten, auch wenn die auf das Glas gebrachten Influenzastäbchen in eine sehr dicke Blutschicht eingehüllt waren. Die Versuche mit Influenzasputum ergaben in ähnlicher Weise, daß bei Züchtung aus einem durch 24 Stunden getrockneten Influenzaauswurf, aus dem im frischen Zustande zahllose Influenzakolonien aufgegangen waren, nur vereinzelte Influenzabacillenkolonien zu konstatieren waren, während sich das gleiche Sputum nach einer Austrocknung von 36—40 Stunden als steril erwies. Ebenso fand er, daß Erwärmen auf 60°, sowie Chloroformzusatz in wenigen Minuten die Influenzabacillen tötet. Dies sprach nach seiner Meinung überzeugend gegen die Existenz von Dauerformen. Auf Grund dieser Beobachtungen kam er zu den vom epidemiologischen Standpunkte wichtigen Schlüssen:

„1) Eine Entwickelung der Influenzabacillen außerhalb des menschlichen Körpers, im Boden oder im Wasser ist nicht möglich.

2) Die Verbreitung der Influenza durch getrocknetes oder verstreutes Sputum kann nur in sehr beschränktem Grade stattfinden.

3) Die Kontagion ist in der Regel an die frischen, noch feuchten Sekrete der Nasen- oder Bronchialschleimhaut Influenzakranker geknüpft."

Diese Befunde Pfeiffers, die für die Bekämpfung der Influenza von Wichtigkeit sind, und welche besagen, daß die Ansteckung bei Influenza hauptsächlich von Mensch zu Mensch erfolge, fanden bei späteren Untersuchungen Bestätigung und Erweiterung. Alle konnten die Kurzlebigkeit und geringe Widerstandsfähigkeit des Influenzabacillus in Versuchen konstatieren. So weist Lartigau auf die geringe Widerstandskraft der Influenzabacillen gegenüber chemischen, thermischen und anderen Einflüssen, namentlich Eintrocknungen hin. Genauere Untersuchungen verdanken wir Onorato und Ricciardi. Onorato fand, daß Influenzabacillen eine Erhitzung auf 58—60° nur 5—10 Minuten vertragen, eine Erhitzung auf 57° nur 10—15 Minuten, auf 50—55° nur 15—20 Minuten, während sie bei 45° erst nach 20—25 Minuten abgestorben sind. Im strömenden Dampf gingen die Influenzabacillen beinahe sofort zugrunde. Kältetemperaturen töteten Influenzabacillen ebenfalls in verhältnismäßig kurzer Zeit, so —15° in 2—2½ Stunden, —20° in 1—1½ Stunden, direkte Sonnenbestrahlung tötete Influenzabacillen in längstens 4 Stunden. Austrocknung im Vakuum vertrugen die Influenzabacillen höchstens ¼ Stunde, im Brutschranke von 37° waren an Seidenfäden oder Glas gebrachte Bakterien nach 1½ Stunden (was mit Pfeiffers Versuchen übereinstimmt), im Brutschrank von 20° nach 2½ Stunden abgetötet. Sehr schnell erfolgte der Tod durch chemische Mittel. Hierbei fand Onorato, daß 3-proz. Borsäure 3 Minuten, 1-proz. Karbolsäure, 3-prom. Salicylsäure, 0,5-prom. Sublimatlösung 5 Sekunden, 1-proz. Kaliumchlorat 10 Sekunden brauchen, um Influenzabacillen

abzutöten. Sofortiger Tod erfolgte in 2-proz. Karbolsäure, 1-proz. Lysol, 1-proz. Resorzin, 0,5-prom. Sublimat, welches mit 0,5-proz. Salzsäure gemischt war, in 5-proz. Salzsäure, 5-proz. Salpetersäure, 3-proz. Schwefelsäure, 2-proz. Kalilauge, 75-proz. Alkohol.

Ricciardi stellte Untersuchungen mit Influenzaauswurf an und fand, daß bei einer Temperatur von 15—19° C. die Bakterien 11 oder 12 Tage am Leben bleiben, bei einer Temperatur von 25—26° C 6—8 Tage, während sie bei einer Temperatur von 37—38° C bereits nach 3—5 Tagen abgestorben sind. Er kommt zu dem Schlusse, zu dem schon R. Pfeiffer gekommen war, daß unter sonst gleichen Bedingungen das Absterben der Influenzabacillen parallel geht mit der Ueppigkeit des Saprophytenwachstums, und daß alle Einwirkungen, welche imstande sind, das Saprophytenwachstum zu begünstigen, das Absterben der Influenzabacillen beschleunigen.

Wir sehen demnach, daß die Influenzabacillen eine geringe Lebensdauer und Widerstandsfähigkeit besitzen.

Tierpathogenität der Influenzabacillen.

Alle Versuche, welche von Pfeiffer und Pfeiffer & Beck unternommen worden waren, Influenza bei Tieren zu erzeugen, fielen negativ aus; weder durch Sputum noch durch Reinkulturen konnten bei Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Tauben influenzaähnliche Symptome erzeugt werden. Nur bei Affen und Kaninchen ließen sich Krankheitsbilder hervorrufen, welche in gewissen Symptomen an die menschliche Influenza erinnerten, so z. B. reagierte ein Affe, welchem eine Platinöse von Reinkultur von Influenzabacillen ohne Verletzung der Schleimhaut in die Nase gerieben wurde, mit einem noch an demselben Abend einsetzenden Fieber. Ein Affe zeigte nach direkter Injektion einer Influenzabacillenaufschwemmung in die Lungen fieberhafte, mehrere Tage andauernde Krankheitserscheinungen, welche eine gewisse, nur geringe Analogie mit leichter Influenza darboten. Ein typisches Bild der Influenza konnte auch bei den Affen nicht gezeigt werden, was auch Klein in eingehenden Versuchen nicht gelang. Daß übrigens die Influenza auf Affen nicht ohne weiteres übertragbar ist, beweist nach Leichtenstern die Tatsache, daß die Affen der zoologischen Gärten und der Affenhäuser, wiewohl während der Pandemie täglich von Tausenden besucht, und die sicher von Influenzakranken ungezählte Male angehustet wurden, doch keine Gesundheitsstörungen zeigten. Bei Kaninchen erzielte Pfeiffer durch Injektion einer Reinkultur von Influenzabacillen in die Ohrvene regelmäßig ein sehr charakteristisches Krankheitsbild. Nach 1—2 Stunden stellte sich eine heftige Dyspnoë, sowie eine auffallende Muskelschwäche ein. 24 Stunden später hatten sich die Tiere in der Regel wieder erholt. Nach Injektion größerer Dosen erfolgte der Tod unter ähnlichen, nur entsprechend stärkeren Erscheinungen unter gleichzeitigem Auftreten von subnormalen Temperaturen. Trotz des rapiden Todes war der Sektionsbefund bis auf eine geringe Hyperämie der Lungen und verkleinerte Milz vollkommen negativ. Außerdem war bemerkenswert, daß die Untersuchung des Blutes und der Organe nur noch ganz vereinzeltes Wachstum von Influenzakolonien ergab, daß also offenbar keine Vermehrung der eingeführten Bakterien, sondern vielmehr ein rasches Absterben im Kaninchenkörper stattfindet. Diese Re-

sultate, sowie die Tatsache, daß Pfeiffer bei Kaninchen durch intravenöse Injektion mit Chloroform abgetöteter Kulturen in derselben Dosis die gleichen Vergiftungserscheinungen erzeugen konnte, führten ihn zu dem berechtigten Schluß, daß hier keine Infektion, sondern eine Intoxikation vorliege, wozu die Symptome der menschlichen Influenza eine nicht zu verkennende Analogie darbieten.

Kolle & Delius, welche viele Tierexperimente anstellten, kamen ebenfalls zu dem Schlusse, daß bei intravenöser Injektion von Influenzabacillen für die Kaninchen nur eine Giftwirkung, nicht aber eine Infektion mit Bakterien in Betracht komme, daß die Bakterien sich nicht vermehren, sondern daß sie im Blute zugrunde gehen. Kolle & Delius konnten aber konstatieren, daß bei intraperitonealer Injektion im Peritoneum der Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse eine Vermehrung der Influenzabacillen vor sich gehe. Besonders das Meerschweinchen reagierte auf diese Art der Infektion. Die Erscheinungen, die in Muskelschwäche und allgemeinem Marasmus bestehen, lassen sich jedoch ebenfalls auf Giftwirkung zurückführen. Es gelang Kolle & Delius durch vorsichtiges Abtöten und durch Filtrieren der Kulturen ein spezifisches Gift zu gewinnen, welches jedoch sehr labil war.

Jacobsohn konnte mit Influenzabacillen, welche sonst nicht imstande waren, sich in der Maus zu vermehren, eine Septikämie erzeugen, wenn er gleichzeitig abgetötete Streptokokken oder Pneumokokken injizierte. Er konnte in letzterem Falle im Blute sowie in der Milz Influenzabacillen kulturell nachweisen. Diese Befunde konnten Kamen, sowie Saathoff bestätigen. Kamen operierte mit einer Influenzabacillenkultur, welche allein nicht mäusepathogen war, während nach einer Injektion derselben gemischt mit Streptokokken sowohl Influenzabacillen als auch Streptokokken im Herzblut der Maus nachgewiesen werden konnten. Auch Saathoff konnte nur dann Sepsis bei Tieren erzielen, wenn unfreiwillige oder gewollte Verunreinigungen mit anderen Bakterien hinzukamen.

Die Versuche Pfeiffers über die Giftwirkung der Influenzabacillen wurden von Cantani fortgeführt. Als typisch fand er beim Kaninchen einen ganz auffälligen Marasmus ohne Bakterienvermehrung. Dieser Umstand hinderte ihn sowie spätere Autoren, wie bereits jetzt bemerkt sei, an der Erzeugung von Kaninchenimmunsera. Meerschweinchen von geringem Gewicht konnten, in Bestätigung der Versuche von Delius & Kolle, vom Peritoneum aus infiziert und getötet werden, während größere Meerschweinchen sich resistent erwiesen. Die Autopsie solcher an Influenzabacilleninjektionen gestorbener Tiere ergab eine blutig-seröse Peritonitis mit vereinzelten Eiterflocken, sowie blutig-seröse, oft auch gallertige Pleuritis und Pericarditis, die Organe waren hyperämisch, die Nierenkapsel hyperämisch mit Hämorrhagien, Leber und Milz durchzogen von dickem gelbem fibrinhaltigem Eiter. In den Exsudaten zeigte sich eine Vermehrung der Influenzabacillen. Waren die Kulturen sehr virulent, so fanden sich auch im Blute die Bakterien. Die Wirkung war auf Endotoxine zurückzuführen. Subkutan mußte eine Agarkultur, in seltenen Fällen ein Viertel einer Kultur injiziert werden, um den Tod der Tiere herbeizuführen, während bei intraperitonealer Injektion die Meerschweinchen bereits durch kleinere Dosen ($^{1}/_{10}$ Oese bedeutete bereits sehr hohe Virulenz) getötet wurden. Hunde zeigten sich sehr resistent

dem Influenzabacillus gegenüber. Intraperitoneal und subkutan vertragen sie 50—60 Agarkulturen, während sie auf intravenösem Wege leichter geschädigt werden konnten. Bei intracerebraler Injektion zeigte sich bei ihnen eine Vermehrung der Influenzabacillen. Auch mit toten Kulturen in großen Dosen konnten an den Tieren dieselben Vergiftungssymptome erzeugt werden. So hat Cantani durch Erhitzung von Influenzabacillen auf 60° ein Endotoxin herstellen können, welches bereits in geringen Mengen ins Gehirn von Meerschweinchen injiziert Tod derselben unter Veränderungen hervorrief, die identisch sind mit jenen bei intraperitonealer Injektion. Weder Cantani noch vor ihm Delius & Kolle ist es gelungen, das in Betracht kommende Gift zu isolieren. Dies erreicht zu haben glaubt Slatineanu. Er schwemmt eine 24-stündige Taubenblutagarkultur von Influenzabacillen mit physiologischer Kochsalzlösung auf, zentrifugiert 3 Stunden, der Bodensatz wird hierauf mit einer Mischung von frischem Pferdeserum und destilliertem Wasser zu gleichen Teilen versetzt, und zwar so, daß auf eine Trockenbakterienmenge von ungefähr 0,25 cg je 10 ccm dieser Serumwassermischung kommt. Nach 12-stündigem Aufenthalt im Brutschranke wird diese Aufschwemmung zentrifugiert, die obenstehende Flüssigkeit soll das Endotoxin enthalten. $^1/_{22}$ ccm intracerebral einverleibt, tötet ein Meerschweinchen in 6—10 Stunden unter Kollapstemperaturen wie sie bei intraperitonealen Injektionen von lebenden Influenzabacillen gesehen werden. Zur Kontrolle wurde bakteriologische Untersuchung des Gehirns vorgenommen und es wurde Sterilität nachgewiesen. Intraperitoneal injiziert konnten Minimaldosen von 5 ccm dieses sog. Endotoxins den Tod der Meerschweinchen nach 4—5 Tagen herbeiführen, unter fettiger Degeneration der Leber sowie enormer Milzschwellung. Die Bacillenleiber selbst wurden trotz der Auslaugung toxisch befunden. Die Angaben Slatineanus bedürfen vorläufig noch sehr einer Bestätigung.

Cantanis Angaben, nach welchen subdurale Injektion von lebenden Influenzabacillen Tod der Tiere ohne Verbreitung der Influenzabacillen herbeigeführt — mit auf 60° erhitzten Kulturen konnte das gleiche erzielt werden — bestätigten einige Autoren, während andere — vielleicht handelte es sich nicht um Influenzabacillen — eine vom Gehirn ausgehende Septikämie beobachten konnten.

Kikuchi versuchte die Virulenz der Influenzabacillen durch Meerschweinchenpassagen zu steigern, durch Ueberimpfung von Peritonealexsudat je eines gestorbenen Tieres auf das nächste Tier. Während zunächst 8 Agarkulturen zur Tötung eines jungen Meerschweinchens notwendig waren, genügte nach 5—6 Exsudatpassagen 0,1 ccm Exsudat zur Tötung eines Meerschweinchens innerhalb 20 Stunden. Er schreibt die Virulenzsteigerung einer Aggressinwirkung zu.

Von Interesse sind Versuche von Perez, welcher experimentell bei Tieren verschiedene Lokalisationen von Influenzabacillenprozessen erzeugen konnte. So gelang es ihm, wie er mitteilt, durch Betupfen der Mundhöhle, Nase, des Rachens und des Larynx mit einem groben Pinsel, der mit Influenzabacillen behaftet war, bei Kaninchen lokale Entzündungen hervorrufen. Dasselbe konnte er auch durch mit sonstigen Methoden bewirkte Herabsetzung der Resistenz der Schleimhäute und nachheriges Bestreichen mit Influenzabacillen erzielen. Wenn Eiterungen vorhanden waren, so ergaben dieselben bei kultureller Untersuchung Influenzabacillen in Reinkultur. Auch Influenzabacillen-

knocheneiterungen wurden dadurch hervorgerufen, daß zunächst im Knochen ein locus minoris resistentiae geschaffen wurde und nachher Influenzabacillen in die Blutbahn gebracht wurden. Gelenkeiterungen konnten hervorgerufen werden durch Injektion von Influenzabacillen ins Gelenk, fernerhin durch Injektion von Influenzabacillen ins Blut nach mechanischer Schädigung des Gelenks; außerdem kam es meistens bei experimenteller Erzeugung von Influenzaosteomyelitis zu Gelenkaffektionen. Ebenso wurden experimentell Mittelohrentzündungen entweder durch Injektion von Influenzabacillen ins Mittelohr oder durch Injektion von Influenzabacillen in die Blutbahn nach mechanischer Schädigung des Mittelohrs erzeugt. Auf analoge Art wurden entweder direkt oder indirekt Hirnabszesse sowie Hirnhautentzündungen, bei denen stets die Influenzabacillen kulturell nachweisbar waren, erzeugt. Erwähnt sei noch, daß Perez Endocarditiden sowie Entzündungen der Gefäßwandungen durch Influenzabacillen hervorrufen konnte, ebenso konnte er, und dies bestätigt die Versuche von Delius & Kolle, Cantani u. a., durch Influenzabacillen lokale und allgemeine Peritonitiden primär hervorrufen. Bei all seinen Versuchen fand er, wie er angibt, die Blutbeschaffenheit, Milz und Lymphdrüsen unverändert.

Versuche zahlreicher Autoren, die hier nicht des Näheren erörtert werden sollen, beschäftigen sich mit der Erzeugung von Influenzabacillen-Entzündungen bzw. Eiterungen des Auges bzw. der Bindehaut (Th. Fischer u. a.).

Ich muß es mir leider versagen, auf die zahlreichen Mitteilungen von Ghedini und seinen Mitarbeitern einzugehen, welche alle möglichen Erscheinungen durch Influenzabacillen hervorgebracht haben wollen.

Schließlich muß ich noch einen Punkt berühren, und das ist die Tatsache, daß während Pfeiffer und die meisten anderen Autoren, welche Influenzabacillen aus dem Auswurf pandemischer Influenza gezüchtet haben, mit diesen beim Kaninchen Septikämien nicht erzeugen konnten, vereinzelte spätere Untersucher mit ihren „Influenzabacillen" Septikämien bzw. Septikopyämien bei Kaninchen hervorrufen konnten. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich hier wohl nicht um echte Influenzabacillen gehandelt haben kann, denn sonst hätte dieses den Experimentatoren zur Zeit der Pandemie bei den überaus zahlreichen Versuchen in dieser Richtung gelingen müssen. Es muß offen gelassen werden, ob nicht die Cohensche Ansicht richtig ist, daß alle diese Beobachtungen zurückzuführen sind auf die Wirksamkeit eines influenzaähnlichen Bacillus, der imstande ist, Septikopyämien zu erzeugen.

Der Influenzabacillus im menschlichen Körper. Seine ätiologische Bedeutung.

Bereits R. Pfeiffer konnte mit Sicherheit die Behauptung aufstellen, daß der Influenzabacillus durch die Luftwege in den menschlichen Körper eindringt, daß der Effekt des Eindringens sich in zweierlei Prozessen kundgibt, erstens lokalen Entzündungserscheinungen, zweitens einer Allgemeinerkrankung.

Nicht immer, aber doch in einer überwiegenden Mehrzahl der Fälle kann man einen initialen Schnupfen beobachten, welchen die meisten Kliniker aus den Zeiten der Pandemie als typisch beschreiben.

Während bei den sonstigen Rhinitiden Pfeiffer eine auffällige Armut an Bakterien, ja oft Sterilität des Sekretes beobachten konnte, sah er bei der Influenzarhinitis die Influenzabacillen in enormen Mengen im Sekrete, „allerdings gewöhnlich mit anderen Mikroorganismen gemischt, aber doch in überwiegender Zahl". Auch konnte er feststellen, daß es nicht selten vorkomme, daß solche Rhinitiden das einzige Symptom einer echten Influenza darstellen, die ja, wie wir es bei allen Krankheiten kennen gelernt haben, in schwersten, schweren, leichten und leichtesten Formen verlaufen kann.

Gleichzeitig mit dem initialen Schnupfen gehen dem typischen Influenzaanfall meistens auch noch katarrhalische Erscheinungen von seiten der Kehlkopfschleimhaut voran, in deren Sekreten wir ebenfalls, allerdings meist mit anderen Bakterien vermischt, Influenzabacillen finden können. Auch diese spezifischen Laryngitiden können in leichtesten Fällen das einzige Symptom einer bestehenden Influenza sein. Diese Rhinitiden und Laryngitiden können jedoch auch in Fällen, wo der entzündliche Prozeß lokalisiert bleibt und ein Fortschreiten auf tiefere Luftwege nicht zu bemerken ist, doch mit schweren Allgemeinsymptomen einhergehen. In etwas schwereren Fällen findet das Uebergreifen auf die Luftröhre, sowie die gröberen Bronchien statt. Auch kommt es oft zu Prozessen in den feinsten Bronchien und zu Bronchopneumonien, die schon durch ihren klinischen Verlauf sich von den sonst beobachteten Prozessen der gleichen Lokalisation unterscheiden.

„Bei frischen, noch fiebernden Kranken findet man die Influenzabacillen in den unter heftigen Hustenstößen aus den Bronchien expektorierten zähen schaumigen Sputummassen häufchenweise frei in die schleimige Grundsubstanz des Sputums eingebettet, während die Eiterzellen die spezifischen Bakterien nur in geringer Menge enthalten. Beim Fortschreiten der Krankheit ändert sich das mikroskopische Bild des Auswurfes in charakteristischer Weise. Die Anzahl der freien Influenzabacillen nimmt ab, dafür erscheinen die Eiterzellen geradezu vollgestopft mit den feinen Stäbchen, welche das Protoplasma in dichten Schwärmen erfüllen. Ist das akute Stadium des Influenzakatarrhs vorüber, der Kranke Rekonvaleszent, dann sieht man die überwiegende Mehrzahl der Stäbchen im Innern der Eiterzellen. In diesem Stadium gewahrt man an den Bacillen vielfach deutliche Degenerationserscheinungen. Sie sind enorm schmal, färben sich schlecht und zerbröckeln in feinsten molekularen Detritus."

Ein ganz anschauliches und charakteristisches Bild entwirft R. Pfeiffer von der Influenzapneumonie. „Schon grob anatomisch findet man in derartigen Leichen sehr auffällige Veränderungen, die hauptsächlich in den Lungen lokalisiert sind. Die letzteren zeigen sich in größerer oder geringerer Ausdehnung pneumonisch infiltriert. Diese Influenzapneumonie ist schon für das bloße Auge deutlich verschieden von der gleichmäßigen lobären Hepatisation der croupösen Pneumonie. Unschwer erkennt man, daß sie sich zusammensetzt aus einer ganzen Anzahl lobulärer Herde, die entweder durch lufthaltiges Gewebe getrennt bleiben oder auch wenigstens teilweise miteinander verschmelzen. So entstehen sekundär anscheinend lobäre Infiltrate, an denen man jedoch bei genauem Zusehen den so charakteristischen Aufbau aus getrennten Lobulärpneumonien immer noch erkennen kann. Trotzdem mögen häufig genug Verwechselungen mit croupösen Lungen-

entzündungen vorgekommen sein. An den einzelnen lobulären Herden sieht man des öfteren noch eine weitere Struktur. In ihrem Zentrum heben sich kleine stecknadelkopf- bis höchstens erbsengroße Partien durch eine graugelbliche Färbung von dem sie umgebenden dunkelroten Gewebe deutlich ab. Bei Druck auf die erkrankten Lungen ergießt sich aus den durchschnittenen Bronchien oder auch mitten aus dem infiltrierten Gewebe, tropfenweise ein grün-gelblicher dicker, sehr zäher Eiter, der sofort an das Sputum der Influenzakranken erinnert.

Um nun über die Infektionserreger ins klare zu kommen, muß man die Untersuchung über den ganzen Bronchialbaum, vom Kehlkopf anfangend bis hinab in die Alveolen, ausdehnen. In Ausstrichpräparaten, die mit dem auf der Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea haftenden Sekret angefertigt wurden, findet man gewöhnlich noch ein Gemisch verschiedener Bakterienarten, Streptokokken, Fränkelschen Diplokokken usw., aber unter ihnen überwiegt hier schon regelmäßig der Influenzabacillus an Zahl ganz gewaltig. In den größeren Bronchien werden die Beimengungen anderer Bakterien immer sparsamer; in den feineren mit eitrigem Inhalt gefüllten Bronchialästen ist der Influenzabacillus Alleinherrscher, ebenso im Lungengewebe."

Schnitte durch derartige Lungen ergeben instruktive Bilder. Am besten werden die möglichst feinen Schnitte mit verdünnter Karbolfuchsinlösung eine halbe Stunde gefärbt, sodann in ganz schwach mit Essigsäure versetztem absoluten Alkohol (nach Beck 1—2 Tropfen konz. Essigsäure auf eine Petrischale mit Alc. absolutus) differenziert, bis die ursprünglich dunkelrot gefärbten Präparate einen schwach rot-violetten Ton, ähnlich wie bei der Karminfärbung, erreicht haben. Die Weiterbehandlung der Schnitte erfolgt wie üblich. Diese Methode ist nach Pfeiffers Erfahrungen durch die besonders intensive Färbung der Bakterien ausgezeichnet und der Löfflerschen Universalfärbung vorzuziehen. Bei schwacher Vergrößerung, sowie bei Weigertscher Färbung überzeugt man sich, daß in den zentralen Infiltrationsherden Fibrin vollständig fehlt und auch in den Randzonen höchstens spurweise vertreten ist. Die Pneumonie zeigt sich zusammengesetzt aus kleinsten lobulären Herden.

„Durchmustert man nun dieselben Stellen der Lungenschnitte in starker Vergrößerung, so erhält man äußerst frappante Bilder. In den Bronchien sieht man auf dem Epithel und zwischen dessen Zellen enorme Mengen winzig feiner Stäbchen, die sich besonders dort anhäufen, wo die Destruktionen des Epithelstratums deutlicher hervortreten. Man kann sie bis unter das Epithel in dichten Zügen verfolgen; in dem submukösen Bindegewebe dagegen kommen sie höchstens vereinzelt vor. Die Eiterzellen, die zwischen und auf den Flimmerzellen lagern, sind gleichfalls vollständig angefüllt mit denselben feinen Stäbchen, die sich bei Züchtungsversuchen als unzweifelhafte Influenzabacillen zu erkennen geben. Man kann sich nicht des Gedankens erwehren, daß durch die Wucherung dieser Infektionserreger auf und in dem Epithel ein Reiz ausgeübt wird, welcher zur Hyperämie des submukösen Gewebes und zur Anlockung zahlreicher Wanderzellen führt. Letztere gelangen durch ihre Lokomotion oder mit dem Säftestrom an die freie Oberfläche des Bronchus, beladen sich dort mit den feinen Stäbchen und bilden so das charakteristische Schleim- und eiterige Sekret der Influenzabronchitiden. Der ganze Prozeß

stellt sich demnach als katarrhalische Eiterung in optima forma dar und erinnert durchaus, wenn man von der Differenz der Infektionserreger absieht, an die gonorrhoische Erkrankung der Harnröhren- und Conjunctivalschleimhaut.

Ganz ähnlich ist das Bild in den zentralen Partien der lobulären Influenzaherde. Auch hier sind die Rundzellen, welche das Gewebe erfüllen, geradezu überladen mit Scharen von Influenzastäbchen. Seltener findet man einzelne Bacillen oder kleine Gruppen derselben frei zwischen den Eiterkörperchen. In den Randzonen werden die bacillenhaltigen Zellen spärlicher, von anderen Mikroorganismen, Streptokokken, Fränkelschen Diplokokken sieht man in frischen Affektionen ebensowenig etwas in Schnitten, wie in den Ausstrichpräparaten.

Die katarrhalischen Prozesse der Schleimhäute haben eine ausgesprochene Neigung weiterzukriechen. So steigt auch die Influenzabronchitis von der Nase oder dem Kehlkopf ausgehend in die Bronchien herab und erreicht per continuitatem fortschreitend das Lungengewebe. Unter Berücksichtigung dieses Verhaltens findet der lobuläre Aufbau der Influenzapneumonie seine ausreichende Erklärung. Jeder Infiltrationsbezirk ist eben in Zusammenhang zu denken mit einem erkrankten Bronchus, durch dessen Vermittelung erst die Krankheitsursache zu dem Lungengewebe den Zutritt erhält.

In den Leichen von Personen, welche an Influenzapneumonien gestorben sind, findet man nun, wenn der Tod auf der Höhe der Krankheit erfolgte, die eben beschriebenen pathologisch-anatomischen Zustände in voller Reinheit. War der Exitus, wie dies häufig der Fall ist, in einem späteren Stadium eingetreten, so ist das Bild, welches die Lungen darbieten, viel komplizierter und schwerer zu deuten. Man trifft dann in ein und derselben Lunge unter Umständen eine wahre Musterkarte von Veränderungen, die als verschiedene Ausgänge der Grippepneumonie sich darstellen."

Ich glaube um so mehr diese Beschreibung der Influenzalungenentzündung, wie sie Pfeiffer gegeben hat, und wie sie auch Beck ausführlich wiedergibt, in extenso wiederholen zu sollen, als die Darstellung Pfeiffers sehr prägnant ist, andererseits aber die hier vertretene Auffassung der Influenzapneumonie als eine auch pathologisch-anatomisch wohlcharakterisierte Lungenerkrankung — auch Beck, Ribbert u. a. bestätigen die Angaben Pfeiffers — jetzt vielfach in Vergessenheit geraten ist.

Die hier geschilderten Veränderungen sind so charakteristisch, daß ich bereits aus dem makroskopischen Befund an der Lungenschnittfläche von Influenzaleichen, die ich in der Königsberger Influenzaepidemie beobachten konnte, die Diagnose Influenza stellen konnte, eine Diagnose, die durch den bakteriologischen Befund bestätigt wurde.

Der Verlauf der Influenzalungenentzündung ist von jenem der croupösen Pneumonie durchaus verschieden, indem sich die Krankheit unter Umständen durch Wochen und Monate bei stetem Influenzabacillenbefund hinziehen kann; mitunter können sich größere Lungenabszesse bilden, welche wohl aus mehreren kleinsten Eiterherden durch Verschmelzung entstanden sind. In günstigen Fällen ist ein Ausgang in Resolution unter lytischem Abfall des Fiebers zu beobachten. Nicht selten können sich an eine überstandene Influenza chronische

Lungenprozesse anschließen, welche oft sehr lange Zeit bestehen und sogar das Bild einer Tuberkulose vortäuschen können.

Besonders lange konnte PFEIFFER Influenzabacillen bei Phthisikern in vorgerücktem Stadium mit Kavernenbildung beobachten. Der Krankheitsverlauf war hierbei in der Regel ungünstig durch die Anwesenheit der Influenzabacillen beeinflußt. Auch das Sputum erinnerte an den Auswurf der Influenzakranken. PFEIFFER sprach damals von „chronischer Influenza". Auch chronische Lungenkranke, wie Bronchiektatiker etc., neigen zu einer derartigen chronischen Influenza. Derartige chronische Influenzaprozesse wurden späterhin von ORTNER, RUHEMANN, KRETZ u. a. beschrieben. ORTNER beschrieb eine „chronische afebrile Influenzabronchitis". Die klinische Bedeutung derartiger Influenzabacillenbefunde wird jedoch von KERSCHENSTEINER, JOCHMANN, KLIENEBERGER, WOHLWILL bestritten, und namentlich von JOCHMANN und KLIENEBERGER behauptet, daß Influenzabacillenbefunde bei Tuberkulösen gänzlich bedeutungslos sind. Ich werde im weiteren Verlauf unserer Erörterungen auf diesen Punkt noch zurückkommen, möchte aber hier gleich bemerken, daß nach Durchsicht der Literatur die Influenzabacillenbefunde bei chronischen Lungenkranken zu Influenzapandemiezeiten, sowie gelegentlich von Nachepidemien häufiger waren als in influenzafreien Zeiten.

Als Befund bei chronischen Lungenerkrankungen finden häufig Influenzabacillen des weiteren HASTINGS, HOLT, bei Bronchiektasien BOGGS, bei Bronchopneumonien WASHBOURN & EYRE.

Als Erreger von Pleuritiden, die bei Influenza auftreten, werden Influenzabacillen gefunden von R. PFEIFFER, JEHLE, PACCHIONI, bei Lungenempyem von BOGGS, BEALL u. a.

Zahlreich sind die Befunde von Influenzabacillen an den Tonsillen (HAJECH, KAMEN, LEINER, SÜSSWEIN, JEHLE, AUERBACH, GIOELLI u. a.) bei vorhandener oder fehlender Angina. Ich konnte mich von der Richtigkeit dieser Befunde oft überzeugen, konnte aber gleichzeitig feststellen, daß eine Prädilektionsstelle für die Influenzabacillen sowohl bei Kranken als auch Bacillenträgern die Schleimhaut der Pharynxtonsille darstellt.

Neben einfachen Pharyngitiden, Anginen und Laryngitiden mit Influenzabacillenbefund werden von anderen, z. B. TREITEL, Pharyngitiden und Laryngitiden mit weiß-gelben Plaques beschrieben, die unter Umständen ulzerieren können und aus welchen Influenzabacillenkultur erhalten werden kann.

Neben einer chronischen Lungeninfluenza wird auch eine chronische Rhinitis von GRANDY u. a. erwähnt.

Nebenhöhlenprozesse auf Influenzabacillengrundlage beschreiben TURNER & LEWIS, MOSZKOWSKI, v. SCHRÖTER u. a.

Mittelohreiterungen mit Influenzabacillenbefund werden von CACCIA, HRACH, MARTIN u. a. mitgeteilt.

Zahlreich sind die Befunde von Influenzabacillen in Gelenken (BLOCH, HUYGHE, FRANKE, BEZANÇON & GRIFFON, DUDGEON & ADAMS, PACCHIONI, J. WEIL u. a.).

Berichte über Prozesse des Harnapparates finden sich in den Miteilungen von KRETZ, der eine Pyelitis beschrieb, von FIESSINGER sowie MENKO, welche Influenzabacillenorchitis beschrieben; P. COHN berichtet über eine aufsteigende Urethritis mit Epididymitis und Cystitis, welche post coitum auf nicht gonorrhoischer Grundlage

entstanden war und bei welcher sich nach den Untersuchungen M. Neissers Influenzabacillen fanden. Aehnliche Fälle sind von Davis, sowie Klieneberger beschrieben; Klieneberger hat zunächst bei einem Blasencarcinom sowie später bei drei Cystitiden hämoglobinophile Bakterien im Harn gefunden, die er auf Grund ihres morphologischen und kulturellen Verhaltens als Influenzabacillen anspricht.

Einen Fall von Pyo- und Hydrosalpinx mit Influenzabacillenbefund beschreibt Kisskalt. In einem Beckenexsudate fand Cohn Influenzabacillen.

Bei Gallenblasenempyemen Influenzabacillen nachgewiesen zu haben, glauben Heyrovsky (im Anschluß an eine Influenza durch nach seiner Ansicht verschlucktes Sputum entstanden), Knina, Klieneberger u. a.

Bei Meningitis hat als erster Pfuhl hämoglobinophile Bacillen, die er als Influenzabacillen anspricht, nachgewiesen. Zu gleichem Resultate kamen Nauwerck, Trouillet & Esprit und Cornil & Durante, welche 1895 ihre Ergebnisse veröffentlichten.

Des ferneren fanden bei Meningitis hämoglobinophile Bakterien Caccia, Cattaneo, Douglas, Dubois, Trailescu, Ghon, Hecht, Jundell, Langer, Liebermeister & Lebsanft, Longo, Morossow, Mya, Pacchioni, Peucker, Cohen, Prašek & Zatelli, Rhea u. a.

Die Meningitis- bzw. Encephalitisfrage wird bei Besprechung der Cohenschen Bacillen nochmals aufgerollt werden. Darum sei nur in Kürze erwähnt, daß wir hier zu unterscheiden haben zwischen Prozessen, die im Anschlusse an eine Influenza, und solchen, die primär entstanden sein sollen. Da letztere einen septikopyämischen Verlauf nehmen, abgesehen davon, daß die Krankheitserreger, wenn auch influenzagleich, im Gegensatz zu den Influenzabacillen beim Kaninchen Septikämien hervorrufen, so wird man sich notgedrungen fragen müssen, ob nicht nur bei den im Anschluß an Influenza oder zu Influenzazeiten konstatierten Meningitiden bzw. Encephalitiden Influenzabacillen vorliegen, während bei den anderen Meningitiden bzw. Encephalitiden im Sinne Cohens influenzaähnliche Mikroorganismen zu beschuldigen sind.

Aehnlich ließe sich die Verschiedenheit der Blutbefunde erklären. Pfeiffer sowie Beck konnten bei ihren zahlreichen Untersuchungen im Blute niemals Influenzabacillen nachweisen, ebensowenig die meisten Untersucher zu Zeiten der Influenzapandemie, so Weichselbaum, Kowalski, Friedrich, Kruse, Borchardt, Huber, Voges, Pielicke u. a. So gelang es auch Cantani, Jochmann und Klieneberger niemals mikroskopisch und kulturell Influenzabacillen nachzuweisen. Im Gegensatz hierzu stehen eine große Zahl von Mitteilungen, nach welchen Influenzabacillen im Blute gefunden wurden. Abgesehen von den Befunden Canons, dessen „Influenzabacillen", wie festgestellt worden ist, Verunreinigungen waren, sind die positiven Befunde von Klein, Meunier, Letzerich, Pfuhl, Cornil-Chantemesse, Bonome, Hrach, Jehle, Spät u. a. zu erwähnen. So wurden namentlich bei Masern, so z. B. von Jehle u. a., sehr häufig hämoglobinophile Bakterien im Blute gefunden. Nach R. Pfeiffer können bei der pandemischen Influenza wohl gelegentlich Influenzabacillen in die Blutbahn hineingespült werden, so daß die Influenzabacillen auch in anderen Organen, so z. B. Milz und Niere nachzuweisen sind; aber in der Regel kreisen

während des Influenzaanfalles die spezifischen Mikroorganismen nicht im Blute. Wie sind diese einander entgegengesetzten Befunde wohl zu erklären? Mögen auch einige Befunde, wie z. B. der von Ghedini, der mit zu großer Regelmäßigkeit Influenzabacillen im Blute und in der Milz fand, anzuzweifeln sein, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß einige verläßliche Autoren hämoglobinophile Bakterien im Blute gefunden haben; andererseits sprechen für die Tatsache, daß durch diese hämoglobinophilen Bakterien Septikopyämien erzeugt werden können, Beobachtungen von Pfuhl, Nauwerck, Slawyk, Spät, Dudgeon & Adams, Saathoff, Clinciu & Popescu, Madison, Högerstedt u. a., welche allgemeine Influenzainfektion mit spezifischen Eiterungen in den verschiedensten Organen konstatieren konnten.

Ob hier, wie G. Sticker in die Diskussion wirft, „eine fortschreitende Symbiose des Pfeifferschen Bacillus mit anderen Epiphyten der Respirationsepithelien die Bedingung dafür ist, daß sich der Influenzabacillus, der anfänglich wie der Diphtheriebacillus sich nur auf der Oberfläche der Schleimhaut vermehrte und nur wenig in die Tiefe drang und nur ausnahmsweise Allgemeininfekte machte, sich je länger je mehr als Parasit darstellt, der auch den Blutweg betritt und alle Organe wahllos zu befallen scheint“, muß dahingestellt bleiben; es muß sich auch vielleicht hier die Frage aufwerfen, ob denn alle diese „Influenzabacillenbefunde“ einheitlicher Natur sind oder ob wir es hier einerseits mit dem Influenzabacillus, andererseits mit Bacillen, welche dem Influenzabacillus ähnlich sind, zu tun haben. In diesem Falle würde es sich erklären lassen, warum die meisten Untersucher zuzeiten der Influenzapandemien Influenzabacillen im Blute nicht vorfanden, andererseits auch septikopyämische Prozesse nicht in solcher Häufigkeit wie die späteren Autoren konstatieren konnten.

Es seien hier bei dieser Gelegenheit auch noch Befunde erwähnt, nach welchen der Influenzabacillus verruköse und ulzeröse Endocarditis macht (Fiessinger, Jehle, Horder, Madison, Rosenthal, Liebmann & Celler, Saathoff, Smith u. a.); Influenza-Aortitis wird von Marmorstein beschrieben, eitrige Pericarditis von Jehle, Högerstedt u. a.

Lange wogte auch der Streit, ob an dem „epidemischen Auftreten“ der Appendicitis der Influenzabacillen schuld sei. Adrian u. a. konnten bei derartigen Prozessen Influenzabacillen kulturell nachweisen, doch wird von den meisten Klinikern ein regelmäßiger Zusammenhang von Appendicitis und Influenza, wie er von Basile, Schultes u. a. behauptet worden ist, meines Erachtens mit Recht bestritten.

Zahlreich sind die Angaben über **Mischinfektion** durch Influenzabacillen. Erwähnt sind bereits die Befunde bei Tuberkulose, zu deren kritischer Würdigung wir noch später gelangen werden.

Bei Diphtherie hat in 11 Fällen, welche nach schweren Erkrankungen seitens der Bronchien und Lungen zur Sektion gelangten, Leiner Influenzabacillen nachweisen können. Es scheint hier meines Erachtens im Gegensatz zu der Annahme Jochmanns doch eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsbildes durch die Influenzabacillen vorgelegen zu haben. Auerbach konnte 12 Diphtheriefälle mit Influenzabacillenbefund im Tonsillarabstrich beobachten, von

denen nur vier klinisch unkompliziert erschienen, während vier als Komplikationen Bronchitis und Bronchopneumonien aufwiesen, weitere vier unter schweren Lungenkomplikationen zugrunde gingen. Auerbach gewinnt den Eindruck, „daß, wenn auch ein Teil der Fälle ohne sichtbare Abweichung vom gewöhnlichen Krankheitsbild verlief, der schwere Verlauf der Mehrzahl der Fälle zum Teil wenigstens der Komplikation mit Influenza zur Last zu legen ist". Des ferneren berichtet Paltauf über zwei durch Influenzabacillen hervorgerufene Lobulärpneumonien bei Diphtherie, Jehle konnte 9mal unter 15 Diphtheriefällen nach seiner Angabe Influenzabacillen nachweisen. Jochmann züchtete 3mal aus lobulärpneumonischen Herden bei Diphtherie Influenzabacillen, „ohne daß klinisch der Befund ein anderer war als z. B. bei Bronchopneumonie, die nachweislich durch Streptokokken oder Pneumokokken hervorgerufen war". Wenn ich zusammenfassend ein Urteil über diese Befunde von Influenzabacillen bei Diphtherie geben darf, so scheinen in vielen Fällen Influenzabacillen die Diphtherie ungünstig in ihrem Verlaufe zu beeinflussen; in einer Anzahl von Fällen scheint der Influenzabacillenbefund zu keinen erkennbaren klinischen Symptomen zu führen.

Einen prozentualiter häufigen Influenzabacillenbefund bei Masern konstatieren Süsswein (unter 21 Fällen 10mal Influenzabacillen), Liebscher (unter 57 Fällen 11mal), Jehle (unter 23 Fällen 18mal), Jochmann (unter 18 Masernsektionen 5mal in bronchopneumonischen Herden Influenzabacillen), außerdem fanden bei Masernsektionen Paltauf, Wohlwill, Eugen Fränkel u. a. Influenzabacillen als Erreger von Bronchopneumonie. Weitere Angaben über Influenzabacillen bei Masern machen Klieneberger, Eyre u. a., die Auerbachschen Masernfälle, bei welchen Influenzabacillen an den Tonsillen gefunden wurden, sind deshalb hier nicht zu verwerten, weil sie sämtlich mit Rachendiphtherie kompliziert waren. Jehle weist auf die ernste klinische Bedeutung der Influenza als Mischinfektion bei Masern hin, während Süsswein und Liebscher zwar einerseits die ungünstige Beeinflussung vieler Masernfälle durch Influenzabacillen konstatieren, andererseits aber feststellen, daß es Masernfälle mit Influenzabacillenbefund gibt, bei denen der Verlauf trotzdem nicht kompliziert erscheint, daß also manchmal die Influenzabacillen nur als Nebenbefund aufzufassen sind. Jochmann fand, daß anatomisch bei der Masernpneumonie und bei den im Verlaufe des Keuchhustens auftretenden, durch Influenzabacillen bedingten Lobulärpneumonien dieselben Verhältnisse vorliegen wie bei den im Verlaufe der Influenza durch die Pfeifferschen Bacillen bedingten Lungenentzündungen, und kommt zu dem Schlusse, daß der Influenzabacillus bei Masern zum Teil die Rolle des Saprophyten spiele, zum Teil Erreger von bronchitischen und bronchopneumonischen Erscheinungen ist, daß seine Anwesenheit jedoch noch keinen Anhalt für eine absolut ungünstige Prognosestellung bietet. „Weder verlaufen die durch ihn veranlaßten Lobulärpneumonien langwieriger als die durch andere Erreger bedingten Masernpneumonien, noch führen sie öfters zum Tode."

Nicht so häufig wie bei Masern und Diphtherie sind die Befunde von Influenzabacillen bei Scharlach. Auerbach beschreibt drei Fälle von Scharlach, bei welchen Influenzabacillen aufzufinden waren und 6 Mischinfektionen von Scharlach und Diphtherie mit Influenzabacillenbefund, von denen 3 starke Lungenerscheinungen darboten.

Auch Liebscher konnte verhältnismäßig selten Influenzabacillen bei Scharlach nachweisen. Unter 60 Fällen fand er 3mal Influenzabacillen auf den Tonsillen, ohne eine Aenderung des Krankheitsbildes zu sehen. Mit diesen Befunden sind Jehles Angaben, der ungeheuer häufig bei Scharlach Influenzabacillen in den Lungen, auf den Tonsillen, sowie im Blute nachweisen konnte, nicht in Einklang zu bringen. Namentlich auffallend muß es erscheinen, daß im Gegensatz zu Jochmann, der unter 161 Fällen niemals Influenzabacillen im Blute nachweisen konnte, der bei 70 Sektionen ebenfalls im Herzblute Influenzabacillen trotz eingehender Untersuchung nicht fand, Jehle bei 48 Scharlachsektionen 22mal Influenzabacillen im Blute nachwies (und wie hier bemerkt sei, bei 9 Varicellensektionen 5mal Influenzabacillen im Blute nachgewiesen zu haben behauptet). Jedenfalls scheinen, wenn wir von den ganz aus dem Rahmen der anderen Untersuchungen herausfallenden und unbestätigten Befunden Jehles absehen, in der Literatur Influenzabacillen als Befund bei Scharlach keine besondere Rolle zu spielen.

Eine besondere Erwähnung verdient der Befund hämoglobinophiler Bakterien bei Keuchhusten.

Jochmann und Krause fanden hier einen Bacillus, den sie als Bacillus pertussis Eppendorf bezeichnen, den Jochmann später in 42 Fällen von Keuchhusten im Stadium convulsivum jedesmal feststellen konnte, welchen er bei 25 Sektionen 23mal aus bronchopneumonischen Herden zu züchten imstande war. A. Elmassian, Luzatto fanden ebenfalls bei Keuchhusten häufig influenzaähnliche Bacillen. Die Untersuchungen Jochmanns wurden bestätigt durch Max Neisser, Klieneberger, Neurath, Arnheim, Wohlwill u. a. teils in Untersuchungen an Lebenden, teils durch Züchtung aus bronchopneumonischen Herden bei Keuchhustenleidenden.

Jochmann gibt an, daß, wenn auch die Möglichkeit einer spezifischen Verschiedenheit seiner Keuchhustenerreger und der Influenzabacillen vorhanden ist, doch auch die Möglichkeit ihrer Identität zugegeben werden müßte. Auch andere Autoren, wie z. B. Auerbach, verfechten die Identität des Bacillus pertussis Eppendorf mit dem Influenzabacillus. Wir werden noch bei der Besprechung des seither als Keuchhustenerreger von Bordet & Gengou beschriebenen Bacillus uns mit der Keuchhustenfrage zu beschäftigen haben, es sei hier erwähnt, daß die ätiologische Bedeutung des Bacillus pertussis Eppendorf für den Keuchhusten nach dem jetzigen Stande der Keuchhustenforschungen sehr in Frage steht. Ebenso ist es sicherlich nicht bewiesen, daß trotz der morphologischen und kulturellen Uebereinstimmung der Jochmann-Krauseschen Stäbchen mit den Influenzabacillen beide identisch sind.

Zu erwähnen wären hier noch die gesunden Bacillenträger. So hat Scheller bei einer Influenzaepidemie in Königsberg zu Zeit der Epidemie in der Umgebung der Influenzakranken ungefähr 24 Proz. Bacillenträger nachweisen können. Diese Prozentzahl ging parallel mit dem Verschwinden der Epidemie herunter, bis nach Erlöschen der Epidemie keine Bacillenträger mehr konstatiert werden konnten.

Wenn wir die ätiologische Bedeutung des Influenzabacillus einer kritischen Betrachtung unterziehen wollen, so müssen wir uns zunächst mit der Nachprüfung der Pfeifferschen Befunde durch die ver-

schiedenen Nachuntersucher beschäftigen. Es sei hier bemerkt, daß zur Zeit und unmittelbar nach der Influenzapandemie alle namhaften Forscher, die sich mit der Aetiologie der Influenza beschäftigten, die Pfeifferschen Befunde voll und ganz bestätigen konnten. So hat Weichselbaum unter Aufgabe seiner vorgefaßten Meinung, daß der Fränkelsche Diplococcus eine ätiologische Bedeutung für die Influenza habe, auf Grund ausführlicher Untersuchungen festgestellt, daß die Pfeifferschen Bacillen tatsächlich die Ursache der Influenza sind. Weitere Bestätigungen rühren von Bäumler, Huber, E. Neisser, Borchardt, Kruse, Gutmann, Finkler u. a. her.

Während also R. Pfeiffer bei fast allen unter dem klinischen Bilde der Influenza verlaufenden Fällen Influenzabacillen nachweisen konnte und während seine Nachuntersucher zuzeiten der Influenzapandemie zu gleichen Resultaten kamen, so kommen nun, mit dem Nachlassen der Pandemie parallel gehend, immer mehr und mehr Mitteilungen, welche besagen, daß nicht bei allen unter dem Symptomenkomplex der Influenza verlaufenden Fällen oder Epidemien Influenzabacillen nachweisbar waren. So gelingt es Wassermann im Jahre 1900 in Berlin nur in 19 Fällen und da nur spärlich Influenzabacillen nachzuweisen. Clemens gelingt gelegentlich einer Freiburger Epidemie nur 12mal unter 95 Fällen der Influenzabacillennachweis. Ruhemann konstatiert bei 73 Fällen 36mal Influenzabacillen. Saquépée findet bei influenzaähnlichen Erkrankungen nur selten Influenzabacillen, das gleiche ergeben die Untersuchungen von Besançon und de Jong. Jochmann findet 1904/05 bei 36 „Influenzafällen" nur 13mal Influenzabacillen, Klieneberger unter 22 Fällen nur 8mal.

Diesen Befunden reihen sich an Mitteilungen von Curschmann, der bei einer „Influenzaepidemie" in Leipzig nur Pneumokokken nachweisen konnte, sowie von Bernard, Ebstein u. a.

Während diese Befunde den führenden Bakteriologen nicht überraschend kamen und sie in ihrer Ueberzeugung, daß die Influenzabacillen die Ursache der Influenza seien, nicht wankend machen konnten, gaben sie doch verschiedenen Autoren, ihnen überraschend erscheinend, Veranlassung, an der ätiologischen Bedeutung bzw. Spezifizität der Influenzabacillen zu zweifeln.

So findet Saquépée sogar, daß die Influenza keine bacilläre Erkrankung sei. Besançon & de Jong glauben, daß die Influenza weder durch Influenzabacillen noch durch sonstige bekannte Erreger hervorgerufen werde, sondern daß unbekannte Erreger ätiologisch daran beteiligt sein müssen. Bernard gibt an, daß die Influenza hervorgerufen werden kann: erstens durch einen unbekannten Mikroben, zweitens durch Pneumokokken, drittens durch den Streptococcus, viertens durch den Pfeiffer-Bacillus, fünftens durch verschiedene Erreger, welche im normalen Respirationstractus zu finden seien. Boix kommt zu der Ansicht, daß Influenza und Grippe eine einheitliche Erkrankung ist und daher durch einen Erreger hervorgerufen werden muß, sei es durch den Influenzabacillus oder durch noch unbekannte Krankheitserreger. Zu ähnlich absprechenden Urteilen kamen Curschmann, Ebstein, Klieneberger, Rosenthal und andere.

Wodurch ist nun dieses Abnehmen der Influenzabacillenbefunde bedingt? Schon R. Pfeiffer konnte in einer kleinen Zahl von loka-

lisierten Epidemien von Krankheitsfällen, die influenzaähnlich oder ganz unter dem klinischen Bilde der Influenza verliefen, statt der Influenzabacillen andere Bakterien als Krankheitserreger nachweisen.

Man muß eben die pandemische Influenza, welche plötzlich kommt und nach einigen Nachzüglerepidemien verschwindet, epidemiologisch sowie ätiologisch scharf von der bei uns endemischen Grippe trennen. Für die letztere Erkrankung kommen als Erreger verschiedene Bakterienarten in Betracht, so z. B. Pneumokokken, Streptokokken, Micrococcus catarrhalis Pfeiffer, Meningococcus, Kapselbakterien u. a.

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen auch bei anderen klinisch gleich verlaufenden Erkrankungen, die wir dennoch ätiologisch trennen müssen, vor. Zu erinnern ist an die Cholera, unter deren Symptomenkomplex sowohl die asiatische, durch den Kochschen Vibrio erzeugte Cholera, als auch die sogenannte Cholera nostras, für welche bekanntlich verschiedene Mikroorganismen als Erreger zu beschuldigen sind, verlaufen. Trotz des scheinbar einheitlichen Bildes haben wir hier eine ätiologische Vielheit vor uns, nach welcher wir die Krankheiten scharf trennen müssen. Weitere Beispiele sind der Typhus abdominalis, der vom bakteriologischen Standpunkte aus trotz des klinisch oft gleich verlaufenden Bildes in Typhus und Paratyphus zerfällt. Analog liegen die Verhältnisse bei der Angina, bei welcher wohl jetzt allgemein anerkannt ist, daß die Diagnose Diphtherie ohngeachtet des Krankheitsbildes immer zu stellen ist, wenn Diphtheriebacillen vorhanden sind und auch nur zu stellen ist bei Diphtheriebacillenbefund. So gleichartig auch der Gelenkrheumatismus verlaufen kann, der auf verschiedener Grundlage entstanden ist, es wird doch nicht gleichgültig sein, ob wir Streptokokken oder Gonokokken als Urheber verantwortlich machen müssen. Derartige Beispiele geben uns erst das richtige Verständnis für die Verhältnisse bei der Influenza. Die pandemische Influenza, welche auf den Influenzabacillus zurückzuführen ist, ist als Krankheit für sich von der endemischen Grippe, für welche andere Erreger in Betracht kommen, scharf zu trennen (Kretz, Ruhemann, Tedesco, R. Scheller u. a.).

So können wir zu dem Verständnisse der oben genannten Befunde gelangen: Ziehen wir nochmals das Beispiel der Cholera heran, so sehen wir, daß zur Zeit einer Choleraepidemie ebenso wie zu cholerafreien Zeiten auch Fälle von Cholera nostras — und zwar immer in annähernd gleicher Häufigkeit — beobachtet werden können, die unter dem klinischen Bilde der Cholera verlaufen, ätiologisch durch das Fehlen des Choleravibrio sich scharf von der Cholera asiatica abtrennen. Durch eine einfache Rechnung wird man sich a priori sagen müssen, daß zu Zeiten einer Choleraepidemie die Prozentzahl der Cholera-nostras-Befunde sehr gering sein muß, daß diese Prozentzahl gradatim mit der Abnahme und dem Verschwinden der Cholera-asiatica-Erkrankungen größer werden muß, bis sie zu Zeiten, die als cholerafrei zu bezeichnen sind, den Wert 100 erreicht haben muß. Wenn wir uns hier die bakteriologischen Befunde vergegenwärtigen, so werden wir auf der Höhe der Choleraepidemie in fast 100 Proz. der Fälle, welche unter dem klinischen Bilde der Cholera verlaufen, Choleravibrionen finden, während die Cholera-nostras-Erreger in ihrer Häufigkeit beinahe verschwinden müssen. Mit dem

Abflauen der Choleraepidemie und bei gleichzeitigem Fortbestehen der endemischen Cholera-nostras-Fälle werden die Cholerabacillenbefunde selbstverständlich prozentualiter abnehmen, die Befunde von Erregern der Cholera nostras relativ häufiger werden, bis schließlich Choleravibrionen überhaupt nicht mehr, statt ihrer in allen Fällen, die unter dem Bilde der Cholera verlaufen, andere Erreger gefunden werden. Schon a priori muß man, gerade wenn die pandemische Influenza eine ätiologisch scharf charakterisierte Erkrankung ist, für sie gleiche Verhältnisse voraussehen. Da der Höhepunkt der Epidemie um das Jahr 1893 überschritten war und die Influenza nicht nur nach den bei dieser Epidemie gemachten Erfahrungen, sondern infolge der Analogie mit früheren Epidemien als langsam verlöschend betrachtet werden mußte, eine Anschauung, die sich, wenn wir heute zurückblicken, bestätigt hat, so können Befunde, nach welchen der Influenzabacillus bei den influenzaähnlich verlaufenden Erkrankungen immer seltener gefunden wird, eigentlich niemanden, der die Verhältnisse einigermaßen zu überblicken vermag, überraschen.

Daß der Influenzabacillenbefund tatsächlich parallel dem Erlöschen der Influenzapandemie prozentualiter herabgeht, beweist die vorzügliche Arbeit von Tedesco, welcher die Befunde vieler Jahre gesammelt und einander gegenübergestellt hat. In ähnlicher Weise sind die Befunde von Ruhemann, Scheller u. a. zu deuten. Scheller hat als erster ganz systematische Untersuchungen auf der Höhe einer Influenzaepidemie gemacht, diese Untersuchungen bis zum und noch nach dem Erlöschen der Epidemie fortgesetzt, und hierbei feststellen können, daß der Influenzabacillenbefund bei sogenannten „Influenzen", bei Tuberkulösen und bei Gesunden gebunden ist an das Bestehen der Epidemie und mit dem Nachlassen seltener wird, bis er einige Zeit nach Erlöschen der Epidemie den Nullpunkt erreicht. Wäre nicht bereits zur Zeit der Influenzapandemie der Beweis für die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen für die Influenza eindeutig erbracht worden, so wäre meines Erachtens gerade die, vielen Autoren überraschend erscheinende Beobachtung der Abnahme der Influenzabacillenbefunde mit dem Erlöschen der Pandemie schon an und für sich geradezu als Beweis für die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen für die pandemische Influenza zu deuten.

Weitere Schwierigkeiten bereitet etlichen Autoren das Vorkommen von „Influenzabacillen" bei Fällen, in welchen klinisch Influenza nicht konstatiert werden kann; so das Vorkommen von Influenzabacillen bei Tuberkulose ohne das klinische Bild der Influenza, so der Befund von Influenzabacillen bei anderen Lungenprozessen, sowie in einzelnen lokalisierten Organerkrankungen bei fehlendem klinischen Influenzabefund, sowie das „symptomlose" Vorkommen von Influenzabacillen bei akuten ansteckenden Erkrankungen des Kindesalters. Schon R. Pfeiffer konnte diese Befunde erheben und stellte sich dabei vor, daß hier eine besondere Disposition für die Ansiedelung von Influenzabacillen vorläge. Ein Teil der vielen hierher gehörigen Befunde sind, soweit sie in die Influenzazeiten fallen, mit dem Bestehen oder dem Vorausgehen einer Influenzaerkrankung ohne weiteres in Verbindung zu bringen. Anders steht es mit den Beobachtungen in den Zeiten, welche als influenzafrei zu bezeichnen sind. Hier haben z. B. Clemens, Wassermann u. a. als Grund dafür, daß die Influenzabacillen zu konstatieren sind, ohne

daß klinisch eine Influenza vorläge, eine durch die Influenzaepidemie bzw. durch die Influenzanachepidemien erzeugte Immunisierung des Menschengeschlechtes angenommen. Andere, so z. B. Ruhemann, nehmen eine geschwächte Virulenz der Influenzabacillen durch meteorologische Verhältnisse bedingt an. Die meisten der Autoren, so z. B. Wassermann, Clemens, Jochmann u. a., sehen in diesen Personen, bei welchen außerhalb der Influenzapandemien bzw. Epidemien Influenzabacillen gefunden wurden, gesunde Influenzabacillenträger, und vermuten in ihnen die Vermittler einer neuen Influenzapandemie. Auch wenn man unter jedem dieser Gesichtspunkte diese Befunde betrachtet, so ergibt sich meines Erachtens aus ihnen nichts, was gegen die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen für die Influenza sprechen würde.

Weiterhin sind einige Autoren der Ansicht, daß die Influenzabacillen bei der fortschreitenden Immunisierung des Menschengeschlechtes nur dort sich ansiedeln können, wo sie eine Herabsetzung der Widerstandskraft vorfinden und wo Bakterien bereits als Krankheitserreger vorhanden sind, mit denen in „Symbiose" die sonst jetzt machtlosen Influenzabacillen im Organismus sich vermehren bzw. Krankheit erzeugen können. Selbst wenn wir auch bezüglich dieser Ansicht uns nicht sicher entscheiden können, so können wir dennoch konstatieren, daß auch im Rahmen dieser Anschauung die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen zu Recht besteht. Jedenfalls müßten allmählich diese Influenzabacillenträger immer seltener werden, denn die Auffassung, daß sie Vermittler einer neuen Pandemie zu werden berufen sind, ist meines Erachtens nicht aufrecht zu erhalten, wenn wir die Geschichte der Influenza kritisch betrachten. Sie zeigt, daß die Influenza niemals bei uns sich entwickelt hat, sondern daß sie jedesmal aus dem Orient kommend bei uns plötzlich eingedrungen ist und, den Verkehrslinien folgend, sich weiter verbreitet hat. Dies ist nicht in Einklang zu bringen mit der Theorie, daß Bacillenträger, die in unseren Gegenden nach Verlauf einer Pandemie bzw. von Nachepidemien zurückbleiben bzw. neu hinzukommen, Vermittler einer neuen Pandemie werden können. Es ist vielleicht, namentlich wenn es sich herausstellen sollte, daß diese Befunde auch weiterhin erhoben werden, die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß es sich möglicherweise bei vielen oder dem größten Teil dieser in influenzabacillenfreien Zeiten erhobenen „Influenzabacillenbefunde" um Bacillen gehandelt hat, bzw. handelt, welche wiewohl morphologisch und kulturell und auch biologisch vorderhand vom Influenzabacillus nicht unterscheidbar, dennoch mit dem Influenzabacillus nicht identisch sind.

Jedenfalls können wir zusammenfassend feststellen, daß die R. Pfeiffersche Ansicht, daß der Influenzabacillus für die echte Influenza spezifisch ist, als bewiesen angesehen werden muß und daß das in Bestätigung der Pfeifferschen Ansicht aufgestellte Wassermannsche Postulat: „Wo Influenza, da Influenzabacillen" zu Recht besteht. Andererseits wird es notwendig sein, bei Ausbruch einer neuen Pandemie die bisherigen, in influenzabacillenfreien Zeiten geschehenen Erhebungen entweder behufs vorurteilsfreier Neubearbeitung des Gegenstandes gänzlich unberücksichtigt zu lassen oder sie insgesamt eingehend an dem voraussichtlich großen Material nachzuprüfen bzw. einer eingehenden Revision zu unterwerfen.

Weiterverbreitung und Bekämpfung der Influenza.

Die Verbreitung der Influenza erfolgt, wie bereits R. Pfeiffer wußte, durch den, die Influenzabacillen in zahlreicher Menge enthaltenden Auswurf. Da bereits nach den Untersuchungen R. Pfeiffers die Influenzabacillen eine sehr geringe Widerstandskraft besitzen, so können wir schon theoretisch daraus folgern, daß die Ansteckung bei der Influenza hauptsächlich direkt von Mensch zu Mensch erfolgen muß, eine Anschauung, welche die Praxis bestätigt. Flügge fand, daß auch für die Influenza und den Keuchhusten die Tröpfcheninfektion in hohem Maße verantwortlich gemacht werden müsse.

Neben den Influenzakranken kommen, wie bei den meisten übrigen Krankheiten, als Infektionsquellen noch in Betracht die Rekonvaleszenten. Besonders zu achten ist auf die leichtesten, oft symptomlos verlaufenden Influenzabacillenerkrankungen der oberen Respirationswege, die wir zur Zeit einer Influenza besonders häufig antreffen können. In hohem Maße dürften an der Verbreitung der Influenza auch die gesunden Bacillenträger beteiligt sein, wiewohl Klieneberger u. a. dies für ausgeschlossen halten. Die Infektion bringt meistens, wie allerorts nachgewiesen wurde, und wie Parsons in London z. B. beobachten konnte, zunächst der am meisten im Verkehr stehende Hausherr nach Hause. Erst nachher erkranken die übrigen Familienmitglieder. Besonders gefährdet erschienen in der letzten Influenzapandemie die Verkehrsbeamten. Am seltensten fand verhältnismäßig Erkrankung der Insassen geschlossener Anstalten statt. Hier können manchmal lokalisierte Epidemien, hervorgerufen durch gesunde Bacillenträger, konstatiert werden.

Dührssen macht auf die Möglichkeit der Uebertragung der Infektion durch den Handkuß aufmerksam; m. E. ist hier das Küssen auf den Mund in höherem Grade für die Uebertragung verantwortlich zu machen.

Erwähnt sei eine Influenzainfektion, welche sich Kretz nach Zerbrechen eines Influenzakulturgefäßes mit 24-stündiger Inkubationszeit zuzog. Abgesehen davon, daß dieser unfreiwillige Versuch geradezu als beweiskräftiges Experiment für die ätiologische Bedeutung der Influenzabacillen für die Influenza aufgefaßt werden kann, gibt er uns auch in bezug auf die Inkubationsdauer einen, wenn auch nicht sehr sicheren, Anhaltspunkt.

Da die Influenzabacillen, wie bereits hervorgehoben, sehr schnell in der Außenwelt durch Austrocknung, Sonnenlicht und diffuses Tageslicht abgetötet werden, so ist es begreiflich, daß eine Uebertragung der Influenza durch Waren in großem Umfange nicht stattfindet. Angaben, die derartige Verbreitungsweise berichten, sind, obzwar ein solcher Infektionsmodus möglich ist, doch einer strengen Kritik zu unterwerfen. Da das Sputum in feuchtem Zustande oft durch längere Zeit, wie Pfeiffer u. a. nachgewiesen haben, lebende Influenzabacillen beherbergt, so ist eine Uebertragung durch Gebrauchsgegenstände wie Taschentücher, Leib- und Bettwäsche, Eß- und Trinkgeschirr nicht ausgeschlossen. So kann allerdings, wie auch R. Pfeiffer zugibt, die Möglichkeit einer Uebertragung durch Wäschepostpakete nicht geleugnet werden. Namentlich dürften in Influenzapandemiezeiten Eß- und Trinkgeschirre in Restaurants, Automaten u. dgl. die Influenza zu übertragen imstande sein.

Wiewohl nach dem Gesagten die indirekte Uebertragung der Influenza durch Gebrauchsgegenstände möglich ist, dürfte sie, wenn ich zusammenfassen darf, doch nur in beschränktem Maße epidemiologische Bedeutung haben. Die Ansteckung bei der Influenza erfolgt in der Hauptsache auf direktem Wege von Mensch zu Mensch.

Aus dem Gesagten ergeben sich die Richtungen, nach welchen eine Bekämpfung möglich erscheinen könnte, von selbst. Gleich eingangs möchte ich gestehen, daß leider durch Bekämpfungsmaßnahmen im allgemeinen gegen die Verbreitung der Influenza nur wenig erreicht werden kann. Eine Desinfektion der Gebrauchsgegenstände wird in Pandemiezeiten bei der großen Ausbreitung der Influenza wohl nicht möglich sein, andererseits würde mit ihr auch wenig erreicht werden. Eine Durchführung von Isolierungsmaßnahmen, die sich gegen Erkrankte, Rekonvaleszenten sowie Bacillenträger allgemein erstrecken würde, wäre selbst im Anfange der Pandemie nicht möglich, geschweige denn aut der Höhe derselben. Nur innerhalb der Familien könnten die Versuche, durch Isolierung eines Influenzakranken die Ansteckung von den übrigen Familienmitgliedern fernzuhalten, hin und wieder zum Ziele führen. Ebenfalls wird man mit der Hoffnung auf einen Erfolg derartige Isolierungsmaßnahmen in geschlossenen Anstalten vornehmen müssen. Ich bin mit Beck der Ansicht, daß namentlich in Krankenanstalten alles geschehen muß, damit die Influenzakranken und Influenzaverdächtigen isoliert und hauptsächlich nicht mit anderen Lungenkranken in Berührung kommen, denn gerade die bereits Lungenkranken, besonders die Phthisiker, werden durch die Influenza in hohem Maße gefährdet und der Verlauf ihrer Krankheit kann durch Akquisition einer chronischen Influenza ungünstig beeinflußt werden. Ebenso müssen derartige Absperrungsmaßnahmen vorgenommen werden in geschlossenen Pensionaten, Gefängnissen, Irrenhäusern, Asylen, Kasernen, Klöstern, Kinderbewahranstalten u. dgl., wie auch Leichtenstern mit Recht hervorhebt. Eine besondere Vorsicht ist für alte Leute zu empfehlen, die, wie die besonders hohe Sterblichkeit zu Zeiten der Influenzapandemie beweist, in hoher Prozentzahl durch die Influenza gefährdet werden. Hier kann man nur dadurch etwas erreichen, daß man derartige Personen möglichst von dem Verkehr mit anderen Leuten, so auch vom Theaterbesuch, Kirchenbesuch usw. fernhält, eine Maßnahme, die sich auch als individuelle Prophylaxe gegen die Influenza für Phthisiker u. a. chronisch Lungenkranke empfehlen dürfte.

Eine weitere Maßnahme, deren Bedeutung keinesfalls unterschätzt werden darf, ist die Mund- und Nasendesinfektion bei Influenzakranken und Rekonvaleszenten, sowie erhöhte Mundpflege und Anwendung von antiseptischen Mundwässern seitens aller Gesunden.

Eine spezifische Prophylaxe, wie sie durch Vaccinierung ausgeübt werden könnte, ist bis jetzt nicht erzielt worden. Nach den Versuchen von Delius & Kolle dürfen wir auch nicht allzu große Hoffnungen hegen, daß eine Immunisation gegen Influenza gelingen werde.

Fassen wir zusammen, so können wir sagen, daß wir gegen die Verbreitung der Influenza nur sehr wenig tun können.

Immunität bei Influenza.

a) Natürliche Immunität.

Während der letzten Pandemie war die Immunitätswissenschaft noch zu wenig vorgeschritten, als daß sehr große Erfahrungen hätten gesammelt werden können. So viel aber scheint doch sicher zu sein, daß die Disposition eine allgemeine ist, daß höchstens eine verhältnismäßig geringe Immunität bei vereinzelten Individuen vorhanden gewesen sein kann. Eine Ausnahme hiervon machen die Säuglinge, die nach Berichten, selbst wenn sie von influenzakranken Müttern gesäugt wurden, doch nur in den allerseltensten Fällen an Influenza erkrankten.

Was die Immunität nach Ueberstehen einer Influenzaerkrankung anlangt, so sind wiederholte Erkrankungen in ein und derselben Saison zwar selten, aber doch hin und wieder konstatiert worden. Häufiger konnte man feststellen, daß Personen, welche bereits in der vorigen Influenzaperiode erkrankt waren, in einer Nachepidemie ebenfalls wiederum erkrankten. Wie Clemens sowie Wassermann konstatieren, erfolgt bei der Influenzaerkrankung eine Immunisierung, die aber verhältnismäßig nur langsam erfolgt, so daß es bei vielen Individuen mehrfache Attacken braucht, um eine wirkliche, wenn auch nur temporäre Immunität hervorzurufen. Clemens sowie Wassermann konstatieren, daß bei jeder neuen Attacke die Zahl der Influenzabacillen verhältnismäßig geringer wird und daß die Influenzabacillen schneller aus dem Körper verschwinden. Diese Immunität bezieht sich nach Wassermann nur auf Bakterizidie, so daß die Giftwirkung und somit die Allgemeinerscheinungen trotz schnelleren Verschwindens der Lokalsymptome dieselben bleiben. Dieser Ansicht, der sich übrigens auch Ruhemann angeschlossen hat, widerspricht Jochmann mit dem Hinweise auf die gesunden Bacillenträger, indem er behauptet, daß wenn bei ihnen eine bakterizide Immunität bestünde, sie keine Bacillen beherbergen dürften, andererseits, wenn sie nicht immun wären, sie Krankheitssymptome zeigen müßten. Nach meiner Ansicht könnte man auf den Einwurf Jochmanns erwidern, daß Influenzabacillenträger wohl in den Luftwegen die Influenzabacillen beherbergen können, ohne daß diese ins Gewebe eingedrungen, also ohne daß sie sich tatsächlich im Körper befinden und dem Einflusse der Bakterizidie ausgesetzt sind.

Wie dem auch sei, so scheint doch festzustehen, daß eine Immunisierung durch Influenzaerkrankung vor sich geht; die Geschichte der Influenza lehrt, daß diese Immunität nur eine temporäre sein kann.

b) Künstliche Immunität.

Die ersten Arbeiten, welche sich eingehend mit der experimentellen Erzeugung von Immunität gegen Influenzabacillen beschäftigt haben, rühren von Kolle & Delius her. Als Versuchsobjekt wurde das Meerschweinchen verwendet, bei welchem, wie wir bereits oben erwähnt haben, eine Infektion auf peritonealem Wege möglich ist. Zunächst versuchten die beiden Autoren eine aktive Immunisierung des Meerschweinchens, indem sie steigende Mengen von abgetöteten und nachher lebenden Influenzabacillenkulturen intraperitoneal injizierten. Sie fanden zwar, daß ihre Meerschweinchen nach einer der-

artigen Vorbehandlung Multipla der Dosis letalis minima vorübergehend vertrugen, daß dieser Schutz aber bald verloren ging, so daß die Tiere bald danach durch die einfache letale Dosis zugrunde gingen. Es lagen hier also Resistenzerscheinungen und nicht Immunität vor, was dadurch bewiesen werden konnte, daß die gleiche Wirkung gegenüber den Influenzabacillen auch aspezifisch durch Vorbehandlung mit Typhus- und Cholerakulturen erzeugt werden konnte.

Des ferneren fanden Kolle & Delius, daß bereits das normale Meerschweinchenserum, wenn auch in geringem Grade, gegen den Influenzabacillus und seine Giftwirkung schützt. Sie konnten aber keinen Unterschied konstatieren zwischen der Wirksamkeit von Immunsera (entnommen Meerschweinchen, die nach obiger Methode aktiv immunisiert waren) und Normalsera. Ebenso wirkungslos erwies sich das Serum von Kaninchen, Hunden und Ziegen, welche durch lange Zeit mit Influenzabacillen vorbehandelt worden waren. Auch das Serum von Influenzarekonvaleszenten zeigte keine Schutzwirkung gegenüber Influenzabacillen, welche aus dem Auswurf derselben Personen gezüchtet waren.

Die vorzüglichen Versuche von Kolle & Delius haben insofern praktische Bedeutung, als sie uns eine ungünstige Prognose für aktive und passive Immunisierungsversuche gegen Influenza beim Menschen geben.

Zu ähnlichen Anschauungen wie Kolle & Delius kommt auch Slatinéanu. Die aktive Immunisierung des Meerschweinchens ergab auch nur Resistenzerscheinungen und keine wirkliche Immunität, wohl aber glaubt Slatinéanu mit dem Serum der vorbehandelten Tiere andere Meerschweinchen, freilich in sehr hohen Dosen (2, 3, 4 ccm) gegen die einfach letale Dosis passiv immunisieren zu können, während das Normalserum gegen die gleiche Infektion angeblich nicht zu schützen vermochte. Auch soll dieses Immunserum Bakterizidie in vitro gegeben haben, während aber mit diesem Serum Bakterizidie in vivo nicht nachweisbar war.

Kaninchensera zeigten wechselnde Resultate, indem manche Sera nicht schützten, ein Serum, freilich auch nur in hohen Dosen, gegen die einfach letale Dosis, präventiv injiziert, wirkte. Derselbe Schutz wurde mit dem Serum bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Kultur erzielt, während eine kurative Wirkung, selbst wenn das Serum schon 1—2 Stunden post infectionem injiziert wurde, nicht zu erzielen war. Inaktiviertes Serum ergab dieselben Resultate.

Wir sehen, daß auch Slatinéanu es nicht gelungen war, bei der Immunisierung gegen Influenza gute Resultate zu erzielen.

Weitere eingehende Resultate rühren von Cantani her.

Cantani hatte, wie auch alle anderen Autoren, die sich mit Influenzabacillenimmunität beschäftigten, mit großen Schwierigkeiten zu kämpfen, die einerseits in der mangelnden Virulenz vieler Stämme und auch in der Virulenzschwankung ein und desselben Stammes, andererseits in der hohen Sterblichkeit der Versuchstiere ihren Grund haben.

Kaninchen erwiesen sich für Immunisierungsversuche deshalb wenig geeignet, weil die Tiere infolge der Giftwirkung selbst bei vorsichtiger Immunisation an Marasmus zugrunde gingen. Einspritzung von Influenzabacillen ins Gehirn von Kaninchen ergibt eine lokale Vermehrung der injizierten Bacillen, wodurch es gelingt, eine wenn auch geringe Virulenzsteigerung zu erzielen.

Beim Meerschweinchen wandte Cantani für die Immunisierung die subkutane Methode an, um bei einer nachträglichen intraperitonealen Injektion vor Resistenzerscheinungen sicher zu sein. Er verwandte für die subkutanen Injektionen steigende Dosen von eine halbe Stunde bei 56° abgetöteten Kulturen, eine Immunisierungsmethode, die im allgemeinen gut vertragen wurde. Eine einmalige Immunisation durch subkutane Injektion hatte insofern schlechte Erfolge, als von 6 Tieren nur ein einziges Tier eine zehnfach tödliche Dosis vertrug, während bei einer lange fortgesetzten Immunisation die Meerschweinchen eine intraperitoneale Infektion mit der hundertfach tödlichen Dosis lebender Influenzabacillenkulturen überstanden.

Auch Immunisation mit sterilisiertem Meerschweinchenexsudat hatte manchmal guten Erfolg.

Sehr gute Immunisationsergebnisse ergab folgende Methode. Wurden Influenzabacillen in tödlicher Dosis ins Gehirn von Kaninchen injiziert, wurde gleich nach dem Tode das Gehirn steril entnommen, so konnte Cantani mit einer Emulsion dieses Gehirns 1 : 10 physiologischer Kochsalzlösung — diese Emulsion wurde zunächst 1/2 Stunde auf 56° erhitzt und so sterilisiert — Meerschweinchen gegen eine vielfach letale Dosis schützen. Auch wenn Cantani Influenzabacillen in einer Emulsion von normalem Kaninchenhirn 1 : 10 physiologischer Kochsalzlösung (1/2 Stunde bei 100° gekocht) züchtete und diese Kultur 1/2 Stunde bei 56° abtötete, konnte er mittels einmaliger Vorbehandlung das Meerschweinchen gut aktiv immunisieren.

Die Dauer der Immunität beim Meerschweinchen ist verhältnismäßig kurz, sie beträgt höchstens 1—2 Monate. Mit dem Serum aktiv immunisierter Tiere konnte positiver Pfeifferscher Versuch erzielt werden.

Zweifelhaft waren die Resultate bei Hunden, die an und für sich schon eine große Resistenz gegenüber Influenzabacillen zeigen.

Der Versuch, mit dem Serum von aktiv immunisierten Meerschweinchen andere Meerschweinchen passiv zu immunisieren, hatte geringen Erfolg. Besser gelang passive Immunisierung mit Hundeimmunserum, welches freilich auch erst in einer Dosis von 2 ccm Meerschweinchen gegen die 10-fache tödliche Dosis schützte.

Zu erwähnen wären noch die Galleversuche Cantanis. Galle von Tieren entnommen, die an Influenzabacilleninfektionen gestorben waren, hatte keine Schutzwirkung, während mit der Galle von Immuntieren eine bessere Schutzwirkung erzielt werden konnte, als mit dem Serum derselben Tiere.

Levaditi konnte mit dem Serum einer Ziege, welche durch 11 Monate mit steigenden Dosen toter und dann lebender Influenzabacillenkulturen immunisiert war, beim Meerschweinchen nur sehr geringe passive Immunität erzielen.

Ob die Angaben von M. Wollstein & Flexner, welche durch Immunsera eine Cerebrospinalmeningitis bei Affen günstig beeinflussen konnten, hierher gehören, hängt davon ab, ob es sich hier tatsächlich um Influenzabacillen oder nur um influenzaähnliche Bacillen gehandelt hat.

Zu erwähnen sind, wenn auch zu bezweifeln, die Angaben [illegible], der eine chronische Influenzabacillenarthritis mit Influenzabacillenvaccin geheilt haben will.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß in Bestätigung der Ansicht von Delius & Kolle vorläufig durch die bisherigen Resultate keine Grundlage für eine Immunisierung der Menschen gegen Influenza geschaffen worden ist.

Ueber die Agglutination bzw. Gewinnung agglutinierender Sera gehen die Resultate ziemlich auseinander. Cantani konnte bei seinen Immuntieren feststellen, daß immunisierte Meerschweinchen einen Agglutinationstiter bis 1:500 erreichen, im Gegensatz zu den Normaltieren, welche im Höchstfall bis 1:20 agglutinieren; Hunde, die normalerweise bis 1:300 agglutinieren, können nach Immunisation einen Titer von 1:10000 erlangen.

Es sind das viel bessere Resultate als sie vorher Slatinéanu mit den Seris seiner Immuntiere erzielen konnte, welcher bei Immunseris vom Meerschweinchen eine Agglutinationskraft bis 1:30, bei einem Kaninchen einen Titer von 1:80 konstatieren konnte.

Odaira konnte nach langer Vorbehandlung unter einer außerordentlich großen Menge von Kaninchen einige wenige überlebend erhalten, mit welchen er dann eine spezifische Agglutination gegenüber Influenzabacillen (bis 1:320) erzielte, während das Serum sich gegenüber Keuchhustenbakterien unwirksam erwies.

Die Versuche, Immunsera zu bekommen, sind im allgemeinen äußerst erschwert durch die große Giftigkeit der Influenzakulturen.

Vagedes hat bei 27 Influenzakranken 8mal Agglutination beobachten können. Sie wurde als positiv aufgefaßt, wenn der Titer mindestens 1:50 war, denn in stärkeren Konzentrationen erwiesen sich auch die Sera normaler Personen als agglutinationskräftig.

Nach diesen Versuchen bereits erscheint eine Serodiagnostik der Influenza durch Agglutination nicht sicher durchführbar. Diese Versuche finden in den Untersuchungen Fichtners eine Fortsetzung, der mit Recht feststellt, daß das meiste, was als Agglutination durch Patientensera beschrieben worden ist, Pseudoagglutination sei, und zu dem Resultate kommt, daß die Agglutination für die Influenzadiagnose wertlos ist. Auch Ghedinis Versuche zeigten nach seiner Angabe nur dann ein positives Ergebnis, wenn in schweren Fällen angeblich Bacillämie vorhanden war. Auch ich konnte mich in ziemlich eingehenden Versuchen davon überzeugen, daß vorläufig eine Agglutinationsdiagnose der Influenza als unsicher zu bezeichnen ist.

Erwähnt sei hier eine Schwierigkeit, welche sich jedem, der Agglutinationsversuche mit Influenzabacillen angestellt hat, in den Weg stellt, nämlich die Pseudoagglutination der Influenzabacillen. Schon Vagedes nahm, um diese mechanische Klumpung der Influenzabacillen zu verhindern, zur Aufstellung eine geringere Konzentration von Kochsalzlösung (0,4 Proz.).

Sehr empfehlenswert erscheint mir eine Methode, die Odaira auf meine Veranlassung bei der Influenzabacillenagglutination angewendet hat. Es wurden größere Mengen Influenzabacillenkulturen in 0,2-proz. Kochsalzlösung unter Formalinzusatz aufgeschwemmt, durch 6—10 Stunden im Schüttelapparat kräftig geschüttelt, sodann durch Filtrierpapier filtriert. Diese Aufschwemmungen, die übrigens durch längere Zeit haltbar waren, erwiesen sich dadurch, daß sie Spontanagglutination nicht zeigten, als sehr brauchbar.

Die Komplementablenkungsmethoden konnten unter Zuhilfenahme von Immunseren Bordet, Odaira u. a. mit Erfolg zur Differenzierung des Influenzabacillus von ähnlichen Bacillen verwerten.

B. Pseudoinfluenzabacillen.

Schon R. Pfeiffer hat, wie bereits erwähnt, Bacillen, die er aus bronchopneumonischen Herden bei diphtheritiskranken Kindern züchten konnte und die bis auf eine konstante Scheinfädenbildung sich genau so wie die Influenzabacillen erwiesen, unter dem Begriffe „Pseudoinfluenzabacillen" zusammengefaßt und damit die Möglichkeit betont, daß es auch Bacillen gebe, die, wenn auch dem Influenzabacillus ähnlich und hämoglobinophil, dennoch nicht mit ihm identisch sind.

Grassberger, Delius & Kolle, Korentschewski, Scheller u. a. haben darauf hingewiesen, daß die Scheinfädenbildung oder andere morphologische Abweichungen allein nicht zur Abtrennung von den Influenzabacillen genügten, eine Ansicht, die R. Pfeiffer jetzt ebenfalls teilt.

Ebenso sind wohl manche andere als Pseudoinfluenzabacillus beschriebenen Bacillen als mit dem Influenzabacillus identisch aufzufassen.

Dies gilt nach der Ansicht der meisten Autoren von dem Trachombacillus Müller, den letzterer 1899 bei Trachom fand, für den Trachomerreger und von dem Influenzabacillus verschieden hielt. Nach den Arbeiten von zur Nedden, Luerssen, Meyerhoff u. a. hat dieser Bacillus mit dem Trachom nichts zu tun; so fand Meyerhoff in Aegypten bei Trachom niemals Influenzabacillen oder influenzaähnliche Bacillen. zur Nedden, Luerssen u. a. halten ihn für identisch mit dem Influenzabacillus. Wie weit dies berechtigt ist, muß dahingestellt bleiben.

Ebenfalls im Sekret der Bindehaut bei Conjunctivitiden wurden andere influenzaähnliche Bacillen gefunden, die Koch-Weekssсhen Bacillen. Wenn sich auch für die Identifizierung dieser Bacillen mit dem Influenzabacillus Rymowicz, W. H. Smidt, Jundell aussprechen, so fassen ihn Morax, Axenfeld, zur Nedden, Knapp, Luerssen, Meyerhoff u. a. als eine, zur Influenzagruppe gehörige, eigene Art auf. Da der Koch-Weekssche Bacillus noch an anderer Stelle dieses Handbuches seine nähere Beschreibung findet, so seien nur hier kurz die differentialdiagnostischen Momente gegenüber dem Influenzabacillus hervorgehoben. Gemeinsam ist beiden Bacillen Form und Größe, wenn auch über letztere die Angaben ein wenig schwanken, ferner die Unfärbbarkeit nach Gram, die Hämoglobinophilie sowie die Eigenschaft, in Symbiose mit anderen Bakterien, besonders dem Xerosebacillus, besser zu gedeihen als ohne diese Bacillen.

Von Unterscheidungsmomenten ist zu erwähnen, daß der Koch-Weekssche Bacillus auf Taubenblut, welches auf den Agar aufgestrichen ist, im Gegensatz zu dem Influenzabacillus gewöhnlich nur schlecht gedeiht (obzwar Luerssen mitteilt, daß er ihn bis zur 50. Generation auf Taubenagar weiterzüchten konnte). Ferner gedeiht der Koch-Weekssche Bacillus sehr gut auf menschlichem Ascites, Hydrocelenflüssigkeit, sowie auf reinem Serum (selbstverständlich werden alle diese Flüssigkeiten dem Agar zugesetzt), während der

Influenzabacillus hierbei entweder nicht oder bei einem geringen Hämoglobingehalt dieser Substanzen kümmerlich wächst. Des weiteren sind die Koch-Weeks-Kolonien flacher als jene des Influenzabacillus, bei mikroskopischer Betrachtung zart gekörnt, während der Influenzabacillus homogene Kolonien zeigt.

Hiernach besteht zweifellos die Berechtigung, den Koch-Weeks-Bacillus als eine Species sui generis aufzufassen.

Zweifellos ist die Stellung des Bacillus pertussis Eppendorf Jochmann & Krause. Jochmann & Krause beschrieben 1901 einen im Rachensekret der keuchhustenkranken Kinder gefundenen Bacillus, der dem Influenzabacillus morphologisch und kulturell äußerst ähnlich sich verhält, als den Erreger des Keuchhustens. Durch die Arbeiten von Jochmann, Motrecht, Neurath, Elmassian, Luzatto, Neisser, Klieneberger, Arnheim, Wohlwill, Odaira u. a. findet die Angabe, daß man beim Keuchhusten hämoglobinophile Bakterien züchten kann, die sich vom Influenzabacillus nicht unterscheiden lassen, ihre Bestätigung. Jochmann gibt späterhin die Möglichkeit der Identität seines Bacillus mit dem Influenzabacillus zu. Odaira, der bei einigen keuchhustenkranken Kindern ebenfalls Bakterien züchten konnte, die sich vom Influenzabacillus morphologisch und kulturell nicht unterscheiden lassen, fand, daß sowohl die von ihm gezüchteten Bacillen als auch ein noch aus der Influenzapandemie von R. Pfeiffer gezüchteter Influenzabacillenstamm Immunsera gaben, von welchen jedes, sowohl Influenzabacillen als auch die von ihm gezüchteten Stämme im Agglutinations- und Komplementbindungsvermögen gleichmäßig beeinflussen. Dennoch müssen wir es vorläufig dahingestellt sein lassen, ob eine Identität des Bacillus pertussis Eppendorf, den wohl auch Odaira vor sich hatte, und des Influenzabacillus besteht. Ebenso muß es vorderhand unentschieden erscheinen, ob dieser Bacillus irgendwie an der Keuchhustenerkrankung ätiologisch beteiligt ist.

Des weiteren wäre hier zu erwähnen der hämoglobinophile Bacillus meningitidis cerebrospinalis septicaemicae Cohen. Cohen beschrieb 1909 aus dem Bordetschen Institut einen hämoglobinophilen Bacillus, der sich morphologisch und kulturell von dem Influenzabacillus nicht unterscheiden ließ und den er in drei Fällen von septikämischer Meningitis bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer septischer Lokalisation aus allen Eiterherden in Reinkultur gewinnen konnte. Der Bacillus Cohens unterschied sich von dem Influenzabacillus hauptsächlich durch seine Tierpathogenität. Im Gegensatz zu dem Pfeifferschen Bacillus, welcher nur toxisch und nicht infektiös wirkt, konnte Cohen mit seinem Bacillus Kaninchen durch intravenöse Injektion geringer Mengen infizieren, bei ihnen eine Sepsis hervorrufen, die regelmäßig schnell zum Tode führte. Bei der Sektion zeigte sich als Hauptbefund eine Hyperämie von Leber, Lungen, Nieren sowie des Peritoneums; im Herzblute konnten die Cohenschen Bacillen zahlreich nachgewiesen werden. Bei subkutaner Injektion dieser Bacillen erkrankten die Kaninchen chronisch unter schleimig-eitriger Infiltration der Injektionsstelle; der Prozeß verlief innerhalb 8—14 Tagen, je nach der Virulenz der Kultur, die durch Passagen gesteigert wurde, tödlich. Es zeigte sich bei der Sektion der Tiere außer der bereits erwähnten schleimig-eitrigen Infiltration der Injektionsstelle ein sehr ausgedehntes fibrinös-eitriges

Gerinnsel in der Leibeshöhle, in welcher nur wenig flüssiges Exsudat nachzuweisen war, ferner eine eitrig-fibrinöse Pleuritis und Pericarditis, Bronchopneumonien, Hyperämie der Meningen und hämorhagische Verfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit. In allen diesen erwähnten Lokalisationen konnten die injizierten Bacillen nachgewiesen werden. Denselben Erfolg erzielte Cohen durch Einträufelung seiner Kultur in die Nase des Kaninchens.

Im Gegensatz zum Verhalten des Influenzabacillus, mit welchem eine aktive Immunisation des Kaninchens nicht gelingt, konnte Cohen durch aktives Immunisieren mit steigenden Dosen Kaninchen gegen die 80-fach tödliche Dosis schützen. Auch war es möglich, sowohl Meerschweinchen und Kaninchen durch Kaninchenimmunserum präventiv (Seruminjektion erfolgte 24 Stunden vor Injektion der tödlichen Dosis des Cohen-Bacillus) als auch kurativ (Seruminjektion erfolgt 2 Tage nach der Subkutaninjektion der tödlichen Bacillendosis) zu retten, während dies durch Influenzabacillenimmunserum nicht gelang. Eine Differenzierung zwischen Influenzabacillen und Cohen-Bacillen auf serodiagnostischem Wege gelang nicht einwandsfrei.

Nach dem Gesagten ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die von Cohen gefundenen Bacillen, wiewohl sie eine weitgehende Uebereinstimmung mit dem Influenzabacillus zeigen, dennoch von diesem zu trennen sind. Zu erwähnen ist, daß in diesem Falle sämtliche Meningitisinfluenzabefunde sowie die Befunde von „Influenzabacillen“ bei septikämischen Prozessen, die frühere Autoren beschrieben, einer erneuten Revision zu unterwerfen sind. Diese Frage dürfte aber erst ihre definitive Lösung zur Zeit der nächsten Influenzapandemie erfahren.

E. Friedberger beschreibt einen Bacillus, den er aus dem Präputialsekret des Hundes gezüchtet hat, der in all seinen Eigenschaften beinahe vollständig mit dem Influenzabacillus übereinstimmt (Bacillus hämoglobinophilus canis Friedberger). Als unterscheidend gegenüber dem Influenzabacillus führt Friedberger das Verhalten seines Bacillus zum Blutfarbstoff an. Der Hundebacillus bringt sowohl in festen wie in flüssigen Nährböden eine Entfärbung des Blutes hervor. Ferner gelang es Friedberger, seinen Bacillus bei Ferratinzusatz im Gegensatz zum Influenzabacillus zum Wachstum zu bringen. Der Hundebacillus zeigte wenig oder keine Pathogenität für Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen, weiße Mäuse und Tauben. Die Befunde Friedbergers sind bestätigt worden durch Krage sowie Odaira. Letzterer fand, daß sich der Hundebacillus in seinen Immunitätsreaktionen (Agglutination, Komplementablenkung) wie der Influenzabacillus verhält.

Zu erwähnen wären hier noch hämoglobinophile Bacillen, welche A. Wolff als Nebenbefund bei einer Ratte fand, sowie influenzaähnliche Bacillen, die E. Marx aus einer Pneumonie bei einem Königstiger züchtete.

Es ist kein Zweifel, daß viele Befunde, die in der Literatur unter dem Namen „Influenzabacillen“ gehen, als Befunde von Pseudoinfluenzabacillen aufzufassen sind.

Andererseits möchte ich zum Schluß dieses Kapitels energisch dagegen Front machen, daß Bakterien, welche nur eine oder die andere Eigenschaft, so z. B. das mikrosokpische Aussehen mit dem Influenzabacillus gemeinsam haben, im übrigen aber sich sowohl

morphologisch als auch kulturell gänzlich vom Influenzabacillus unterscheiden, zu den Pseudoinfluenzabacillen gerechnet werden; dies betrifft den Bacillus pneumonicus Beck, der nur mit Unrecht von seinem Entdecker und anderen Nachuntersuchern als influenzaähnlich beschrieben wird.

Ebensowenig dürften zur Influenzagruppe Bacillen zuzurechnen sein, die Riemer, Frosch & Bierbaum sowie Löffler bei Gänseseptikämie vorfanden, und welche von manchen Autoren ebenfalls fälschlich in die Influenzagruppe eingereiht werden (Bacillus septicaemiae anserum exsudativae).

Der in die Influenzabacillengruppe gehörige Keuchhustenerreger Bordet und Gengou soll im nächsten Kapitel ausführlich erörtert werden.

C. Keuchhusten.

Geschichte.

Während ich bezüglich der Geschichte der Keuchhustenepidemiologie der mir auferlegten Kürze halber nur auf die vorzügliche Abhandlung von G. Sticker in seiner Monographie: „Der Keuchhusten" verweisen muß, möchte ich, zwar auch nur in Kürze, — auch hier G. Sticker folgend — die Geschichte der ätiologischen Forschung streifen.

Die ersten, welche an eine Infektion als Ursache des Keuchhustens dachten, waren Rivinus sowie Linné, welche ein Contagium animatum supponierten. Diese Anschauung wurde in der Folge von Rosen von Rosenstein geteilt und erweitert. Bald danach beginnt die Suche nach dem Erreger.

1807 Autenrieth glaubt das Keuchhustengift im Serum der Zugpflasterblasen Keuchhustenkranker gefunden zu haben.

1867 Poulet findet in der Atmungsluft ein Monas termo und einen Bakteriumbacillus.

1868 Binz & Jansen sehen im Sputum kleine Gebilde mit geißelartigen Fortsätzen.

1870 sieht Letzerich im Auswurf von Keuchhustenkranken kleine rotbraune Pilze, die er auf Semmelbrei züchtet und mit denen er angeblich positive Uebertragungsversuche an Hunden und Kaninchen vornimmt.

1876 beschuldigt Tschammer als Keuchhustenerreger Pilze, die sonst auch auf faulen Aepfeln, Orangen usw. vorkommen (Capnodium citri).

1883 findet Burger ellipsoide und eingeschürte Bakterien in Haufen und Ketten als Keuchhustenerreger im Keuchhustensputum.

Nachdem van Ermengem Amöben beschuldigt hat, werden
1886 von Deichler,
1896 von Kurloff,
1898 von Behla weitere Protozoen gefunden.

Kokken werden gesehen
1883 von Moncorvo & Silva, Aranja, Barlow und Broadbent, sowie
1892 von Ritter,

1887 beschreibt Affanassieff kleine Bakterien, die auf allen Nährböden endosporogen wuchsen.

Es scheint, daß Affanassieff die Keuchhustenereger mikroskopisch gesehen hat, aber sie nicht züchten konnte.

Eine richtige Beschreibung des mikroskopischen Aussehens der Keuchhustenbacillen liefern ferner 1897 Spengler, Czaplewski & Hensel, Koplik; 1898 Zusch, Vincenzi; 1899 Elmassian; 1900 Luzatto und Arnheim; 1901 Jochmann und Krause; 1902 Leuriaux, 1903 Reyher, Manicatide. Sie alle haben vermutlich die Erreger gesehen, züchteten aber Bakterien, welche mit den mikroskopisch gesehenen bipolaren Stäbchen nicht identisch waren. Erst im Jahre 1906 gelang unter großen Schwierigkeiten Bordet & Gengou die Züchtung dieser Bacillen, welche wir nach dem Stande unserer heutigen Kenntnis als an dem Keuchhusten ätiologisch beteiligt ansehen müssen. Die Befunde von Bordet & Gengou fanden ihre Bestätigung in Arbeiten von Klimenko, Fränkel, Arnheim, Delcourt, Inaba, Shiga, Odaira, Sleeswijk, Seiffert, Scheller u. a. Die Prioritätsansprüche, welche Reyher stellte, sind von Bordet & Gengou mit Recht zurückgewiesen worden, und es unterliegt keinem Zweifel, daß man Bordet & Gengou als die Entdecker dieser Erreger bezeichnen muß.

Morphologie und Wachstum des Keuchhustenbacillus.

Der Keuchhustenbacillus oder le microbe de la coqueluche wurde von Bordet & Gengou bereits im Jahre 1900 in einer Keuchhustenepidemie gesehen, ohne daß eine Züchtung gelungen wäre.

Wichtig ist die Auswahl des Materials. Der Bacillus findet sich im Auswurf, und zwar in der ersten Zeit der Keuchhustenerkrankung (Stadium catarrhale) in großen Mengen beinahe in Reinkultur, während er im weiteren Verlauf der Erkrankung aus dem Sputum immer mehr verschwindet. Ebenso wie beim Influenzaauswurf ist die Beimengung des Mundschleims zu beobachten und durch Waschen oder Zentrifugieren zu beseitigen.

Die Bacillen zeigen sich als kleine ovoide, oft kokkenförmige Stäbchen, die etwas größer und plumper als der Influenzabacillus sind. Sie sind zunächst extracellulär zu finden.

Trotz der Zunahme des Hustens verschwinden die sich frei vorfindenden Erreger immer mehr. Sie kommen späterhin nur noch phagocytiert vor, um schließlich bald mikroskopisch überhaupt nicht mehr auffindbar zu sein. Zum ätiologischen Studium muß man Fälle, die unkompliziert sind, heranziehen. Denn in durch Bronchitiden und Bronchopneumonien komplizierten Fällen findet man neben den Bordet-Stäbchen noch Bacillen, die sich von dem Influenzabacillus nicht unterscheiden und welche im Gegensatz zu dem Keuchhustenerreger von Bordet & Gengou vom Patientenserum nicht beeinflußt werden. Diese influenzaähnlichen Bacillen fassen Bordet & Gengou als Mischinfektionserreger auf und machen sie nur für die Komplikationen verantwortlich, erkennen ihnen aber keine ätiologische Bedeutung für den Keuchhusten zu. Tatsächlich haben Carl Fränkel, Odaira sowie Scheller das häufige Fehlen dieser Bakterien, die wohl mit dem Bacillus pertussis Eppendorf identisch sind, konstatieren können.

Der Keuchhustenerreger ist schwer färbbar, am besten mit Kühnes Karbolmethylenblau oder mit Toluidinblau. Er zeigt bipolare Färbung, die Bordet & Gengou, sowie Klimenko u. a. für differentialdiagnostisch typisch ansehen.

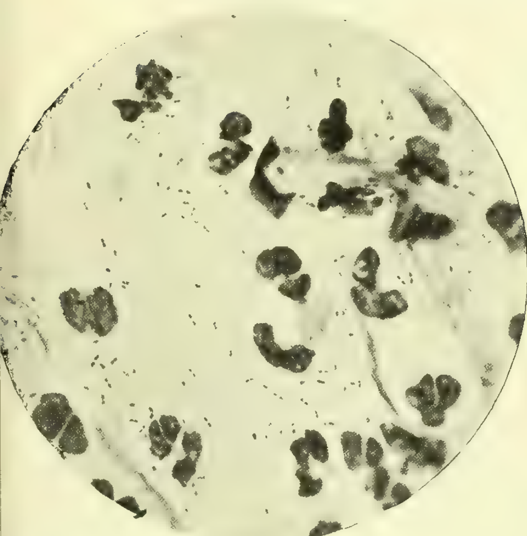


Fig. 4.

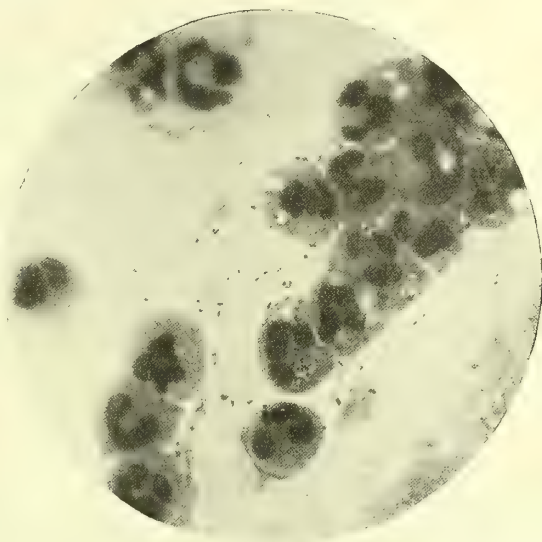


Fig. 5.

Fig. 4. Keuchhustenauswurf (katarrhalisches Stadium); die Keuchhustenbacillen extracellulär; Färbung mit verdünntem Fuchsin. Vergr. 1 : 800. (Photogr. von C. Prausnitz.)

Fig. 5. Keuchhustenauswurf (Beginn des konvulsiven Stadiums); Keuchhustenbacillen zum Teil extracellulär, zum Teil intracellulär; Färbung mit verdünntem Fuchsin. Vergr. 1 : 800. (Photogr. von C. Prausnitz.)

Fig. 6. Keuchhustenauswurf (Beginn des konvulsiven Stadiums); Keuchhustenbacillen und Micrococcus catarrhalis, beide extracellulär und intracellulär; Färbung mit Löfflers Methylenblau. Vergr. 1 : 800. (Photogr. von C. Prausnitz.)

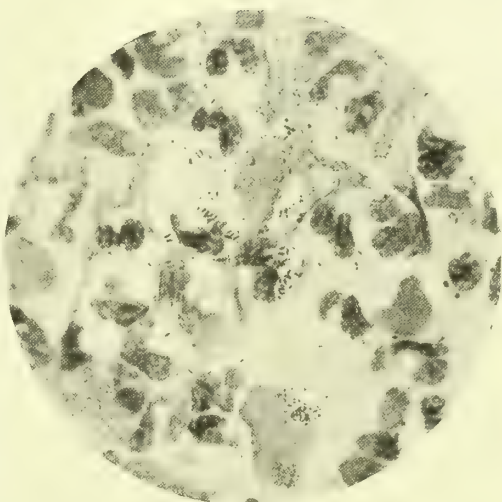


Fig. 6.

Seiffert sowie Inaba konnten feststellen, daß die bipolare Färbung nicht so konstant ist, als angegeben wurde. Auch ich konnte mich in Untersuchungen, welche ich in Gemeinschaft mit Bessau & Königsfeld vorgenommen habe, überzeugen, daß die bipolare Färbung als diagnostisches Merkmal unverläßlich ist.

Die Bakterien finden sich im Auswurf einzeln oder zu zweien mit den Enden aneinander zunächst extracellulär, späterhin auch intracellulär (s. Fig. 4—6)

Der Keuchhustenerreger ist gramnegativ, unbeweglich und geißellos.

Bordet & Gengou sowie seine Nachuntersucher finden die Form und die Größe des Bacillus konstant. Außer daß bei langem Züchten auf Bordetschem Blutagar die Individuen kleiner werden — eine Erscheinung, welche bei Züchtung auf flüssigen Nährböden gänzlich verschwindet — soll es für den Keuchhustenbacillus charakteristisch sein, daß er niemals Pleomorphismus zeigt. Wir konnten uns bei unseren Untersuchungen aber davon überzeugen, daß auch dieses Merkmal gegenüber dem Influenzabacillus nicht konstant ist. Sowohl von Bordet uns gesandte Kulturen als auch Stämme, welche wir selbst aus Keuchhustenauswürfen züchten konnten, zeigten bei Umzüchten häufig ausgesprochenen Pleomorphismus (Fadenbildung,

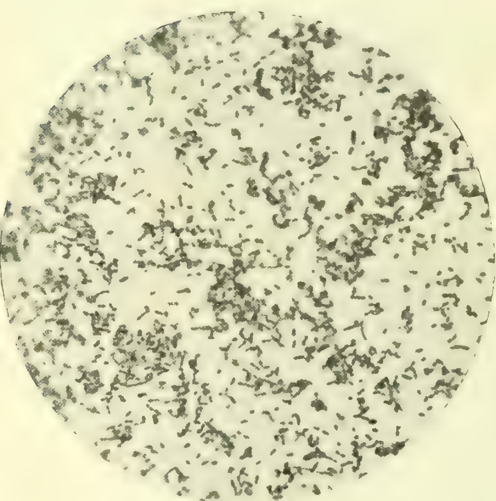


Fig. 7.



Fig. 8.

Fig. 7. Keuchhustenbacillenpräparat, von der Kultur ausgestrichen, mit Fuchsin gefärbt. Vergr. 1:800. (Photogr. von C. Prausnitz.)

Fig. 8. Keuchhustenbacillenpräparat, aus dem Kondenswasser derselben Kultur, die in Fig. 7 abgebildet ist, ausgestrichen; Scheinfädenbildung, mit Fuchsin gefärbt. Vergr. 1:800. (Photogr. von C. Prausnitz.)

Größenverschiedenheit einzelner Individuen, Färbbarkeitsdifferenzen u. dgl.). Dieser Pleomorphismus schwand oft ebenso, wie es bei Influenzabacillen häufig der Fall ist, plötzlich bei einer neuen Generation. Wir konnten oft Scheinfädenbildung im Kondenswasser von Kulturen konstatieren, deren Individuen auf der Agaroberfläche nur bipolare Formen aufwiesen (s. Fig. 7 und 8).

Auch im Originalausstrich von Fällen, wo Reinkultur von Keuchhustenbacillen aufging, wo also die influenzaähnlichen Bacillen

nicht in Frage kamen, konnten wir, wenn auch nicht so häufig wie in Kulturen, so doch hin und wieder Pleomorphismus beobachten.

Was die Züchtung des Keuchhustenerregers anlangt, so gelang sie zunächst Bordet & Gengou 1906 auf einem Nährboden aus Kartoffelglyzerinextrakt, Agar und Blut:

Zu 200 ccm 4-proz. wäßriger Glyzerinlösung fügt man 100 g zerkleinerte Kartoffeln hinzu, kocht das Ganze im Autoklav; sodann nimmt man die über dem Bodensatz befindliche Flüssigkeit, welche einen konzentrierten Glyzerinextrakt aus Kartoffel darstellt. Von diesem Extrakt werden 50 ccm genommen und zu diesem 150 ccm 0,6-proz. Kochsalzlösung und 5 g Agar hinzugefügt. Dieses Gemisch löst man im Dampftopfe; die noch heiße Flüssigkeit wird zu 2—3 ccm in Reagenzgläser gefüllt, diese werden sterilisiert. Nun gewinnt man steriles defibriniertes Kaninchenblut oder, was für die ersten Kulturen vorteilhaft ist, Menschenblut. Zu den vorher verflüssigten Kartoffelagarröhrchen werden gleiche Teile des Blutes hinzugefügt; nach eingehender Mischung des Blutes mit dem Nährboden läßt man schräg erstarren. Dieser Nährboden ist für die Kultivierung anspruchsvoller Erreger geeignet (Meningokokken, Gonokokken, Influenzabacillen, Keuchhustenbacillen etc.), während er infolge des Mangels an Pepton für gewisse saprophytische Fäulniskeime ungünstig ist.

Dieser Nährboden wurde von Shiga modifiziert, indem statt der physiologischen Kochsalzlösung Bouillon und statt des Kaninchenblutes Pferdeblut genommen wurde. Inaba verwendet den Shigaschen Nährboden mit Ziegenblut, Klimenko verwendet Hundeblut und Pferdeblut.

C. Fränkel mischt gewöhnlichen Agar mit Menschenblut und bekommt darauf gutes Wachstum. Ebenso sah Inaba, daß auf einem Nährboden, der aus einer Mischung von 10 ccm 3-proz. Agar und 2 ccm defibrinierten Ziegenblutes bestand, Keuchhustenbakterien gut gedeihen. Auch wir konnten uns bei unseren Versuchen überzeugen, daß statt des Kartoffelglyzerinagars mit Erfolg die Anwendung von gewöhnlichem Agar möglich ist, sowie auch von dem Umstand, daß auch geringere Mengen Blutes, als sie Bordet & Gengou angeben, für die Züchtung der Keuchhustenbacillen genügen. Wir haben verschiedene Blutarten mit Erfolg angewandt; nur Ziegenblut versagte oft. Sehr bald nach der ersten Kultivierung wächst der Keuchhustenbacillus ebenfalls gut auf Ascitesagar. Nach längerer Umzüchtung gelingt es, wie zunächst Klimenko und Finizio fanden und wie auch von Bordet bestätigt wurde, den Keuchhustenbacillus auf blutfreien Nährböden zu züchten und ihn auch da bald zu üppigem Wachstum zu bringen.

Als flüssige Nährböden wurden angegeben Bouillon, welche 1 Proz. Glyzerin und 1 Proz. Pepton enthielt, gemischt mit gleichen Teilen Kaninchenblut oder Kaninchenserum oder Pferdeserum.

Das Wachstum des Keuchhustenbacillus geht zunächst nur sehr langsam von statten. Die erste Generation ist häufig nach 24 Stunden und manchmal auch nach 48 Stunden kaum sichtbar. Nur bei Abstreichen mit der Platinöse kann man sich mikroskopisch von der Vermehrung der Keuchhustenerreger überzeugen, sowie durch den Umstand, daß Abimpfung von dem scheinbar unbewachsenen Blutagar gutes Wachstum in zweiter Generation ergibt. Ich möchte hier bemerken, daß nach unseren Erfahrungen die Schnelligkeit des Wachs-

tums beim Keuchhustenbacillus erstens abhängig ist von oft minutiösen Differenzen im Nährboden. Wir konnten in erster Kultur uns von den Angaben Bordet & Gengous überzeugen, konnten aber doch häufig ein viel schnelleres Wachstum konstatieren, so daß, wenn auch kleine, aber doch bereits sichtbare Kolonien nach 24 Stunden konstatiert werden konnten. Zweitens hängt die Schnelligkeit auch von dem jeweiligen Stamm ab.

Nach Bordet & Gengou werden die Kolonien am dritten Tage weiß, vorspringend und zeigen scharf umschriebene Ränder. Von Generation zu Generation wird das Wachstum schneller und üppiger.

Eine große Zahl von Merkmalen unterscheidet den Keuchhustenbacillus von dem Influenzabacillus. Außer den morphologischen Unterschieden, die bereits erwähnt sind, sei hier bemerkt, daß das Wachstum des Keuchhustenbacillus langsamer von statten geht, daß aber die Kultur üppiger wird als jene des Influenzabacillus. Während die Kolonien des Influenzabacillus bläulich und durchsichtig sind, sind die Kolonien des Keuchhustenbacillus weißer sowie dicker.

Wenn man auf Blutagar Striche sowohl mit Keuchhustenbacillen als auch mit Influenzabacillen macht, so sieht man, daß der Bakterienrasen beim Keuchhusten dicker wird, daß aber trotz der Dicke der Schicht keine besondere Verbreiterung zu konstatieren ist, daß die Ränder des Striches steil, fast senkrecht abfallen, während der Influenzabacillenstrich zwar weniger dickes Wachstum zeigt, aber eine auffallende Verbreiterung; der Rasen des Influenzabacillus bleibt immer durchsichtig, hat geschweifte Ränder, die sanft abfallen und besitzt einen feuchten Glanz. Ferner soll charakteristisch sein, daß der Keuchhustenbacillus niemals das Blut schwärzt, was der Influenzabacillus hingegen tut. Dieses Merkmal aber ist inkonstant, denn ich konnte mich sowohl bei unseren Stämmen als auch bei Stämmen, die aus dem Bordetschen Institute herrühren, oft davon überzeugen, daß auch sie den Blutnährboden zu schwärzen imstande sind.

Der Keuchhustenbacillus hämolysiert den Blutnährboden. Infolgedessen erscheint sein Kulturstrich klarer als die Umgebung; beim Influenzabacillus ist dies nicht der Fall.

Der Keuchhustenbacillus wächst nicht oder nur kümmerlich auf dem Pfeifferschen Taubenblutnährboden, auf welchem der Influenzabacillus so vorzüglich gedeiht.

Ebenso wie der Influenzabacillus ist der Keuchhustenbacillus streng aërob. Infolgedessen muß man bei Züchtung auf Blutbouillon immer dafür sorgen, daß eine große Oberfläche und eine niedrige Schicht angewandt wird. Bei Kaninchenserumbouillon wächst der Keuchhustenbacillus unter Trübung des ganzen Nährbödens ohne allzu festen Bodensatz. In Pferdeserumbouillon bleibt die Flüssigkeit klar, es ist ein zäher Bakterienbodensatz zu konstatieren. Dies rührt von dem agglutinierenden Vermögen des Normalpferdeserums her. Noch auffallender ist diese Erscheinung, wenn, wie es Bordet & Gengou getan haben, Immunpferdeserum benutzt wird. Hier zeigt sich eine starke Agglutination der Bacillen, abnorme Formen sowie Scheinfädenbildung werden hierbei beobachtet.

Klimenko konnte beobachten, daß auf Blutnährböden die Keuchhustenbacillen 1—$1^1/_2$ Monate am Leben bleiben, während auf Agar-Agar die Lebensdauer nur 10—14 Tage betrug.

Pathogenität.

Was die Versuche an Tieren anlangt, so seien zunächst Beobachtungen erwähnt, welche aus der Zeit stammen, bevor der Keuchhustenerreger entdeckt war. So beschreibt Jahn Erkrankungen an Hunden und Katzen, die er im Jahre 1804 beobachtet hat. 1836 sah Melhose Ansteckung von Hunden, die sich in Krankenzimmern von Keuchhustenkindern befanden. Schmelz, sowie Peter Lehnen sah durch Ansteckung von keuchhustenkranken Kindern Hunde typisch an Keuchhusten erkranken. Wie weit diese Beobachtungen auf Tatsachen beruhen, muß dahingestellt bleiben. Die ersten Uebertragungsversuche rühren von Affanassieff her, der 1887 mit seinem vermeintlichen Keuchhustenerreger Keuchhusten erzeugt haben will, doch haben diese Versuche, da es sich, wie jetzt festgestellt werden kann, nicht um Keuchhustenerreger gehandelt haben kann, gar keinen Wert, zeigen aber, wie vorsichtig man derartigen Mitteilungen gegenüber sein muß.

Die ersten Versuche mit Reinkultur von Keuchhustenerregern rühren von Bordet & Gengou her. Die beiden Autoren waren bereits aus den bisherigen Beobachtungen am Krankenbett der Meinung, daß es sich bei der pathogenen Wirkung der Keuchhustenbakterien nur um Lokalwirkungen, nicht um allgemeine Intoxikationen handeln kann. Sie sahen bei ihren ersten Versuchen diese Ansicht bewiesen, indem sowohl bei subkutaner, als auch intraperitonealer Injektion nur bei Anwendung großer Dosen beim Meerschweinchen Krankheitserscheinungen bzw. Tod ohne Vermehrung der Bakterien hervorgerufen werden konnte. Sie verwandten Kulturen von festen Nährböden, da sich flüssige Kulturen als wenig brauchbar erwiesen hatten. Injizierten sie Meerschweinchen intraperitoneal mit $1^1/_2$ bis 2 mg Keuchhustenbakterien von einer 2—3-tägigen Blutagarkultur, so sahen sie nach 24—48 Stunden Exitus der Tiere ohne Bakterienvermehrung. Im Peritoneum fanden sich fast gar keine freien Bakterien, die wenigen, welche zu finden waren, waren insgesamt phagocytiert. Im Gegensatz zu diesem Bakterienbefunde stand die Schwere der allgemeinen Vergiftungserscheinungen. Allenthalben fanden sich Petechien an den Leibeswänden, Hyperämie der Därme und übrigen Leibesorgane, starke Ergüsse in die Pleura und oft ins Pericard, fettige Degeneration der Leber, starke Dyspnoë bei Lebzeiten der Tiere, hervorgerufen durch die starke Pleuritis. Bei Subkutaninjektionen fanden sich besonders starke Oedeme an der Injektionsstelle.

Mit abgetöteten Kulturen (durch Toluol oder durch Erhitzen auf 56°) konnten sie bei intraperitonealer Injektion, wenn auch mit entsprechend größeren Dosen, die gleichen Erscheinungen mit Ausnahme des Fehlens der Petechien erzielen.

Stürmische Erscheinungen verursachte die Injektion von Keuchhustenbacillenkultur ins Kaninchenauge. Es entstand schnellstens eine starke Trübung der Hornhaut, die bald ganz weiß wurde, sowie Tränenfluß und heftige Bindehautentzündung. Dasselbe Bild konnte beobachtet werden bei Injektionen von keuchhustenbacillenhaltigem Material.

Bordet & Gengou nehmen in analoger Weise ähnliche Einflüsse der Keuchhustenbakterien in den Bronchien an. Ebenso wie im

Kaninchenauge dürften die Keuchhustenerreger auf der Bronchialschleimhaut reizend nekrotisierend wirken, Befunde, wie sie tatsächlich seitens Kliniker und Pathologen durch Konstatierung von Geschwüren erhoben wurden. So erklärt sich auch der Umstand, daß trotz Verminderung der Bakterienzahl, ja bei gänzlichem Verschwinden derselben die Krankheitsprozesse unvermindert weiter bestehen.

Bordet & Gengou versuchten nunmehr experimentell die Frage zu lösen, ob es sich bei der Vergiftung um lösliche oder unlösliche Bakteriengifte handle.

Sie konnten zunächst feststellen, daß Keuchhustenbakterienkulturen auf flüssigen Nährböden (1 Proz. Glyzerinbouillon und defibriniertes Kaninchen- oder Pferdeblut zu gleichen Teilen) gutes Wachstum zeigten, daß aber mit dem bakterienfreien Zentrifugate dieser Kultur bei Meerschweinchen keine Vergiftungserscheinungen erzielt werden konnten. Sie schlossen aus diesen Versuchen mit Recht, daß es sich hier nicht um ein lösliches Toxin handle.

Im Anschluß daran versuchten sie das Endotoxin der Keuchhustenbacillen nach der Methode von Besredka darzustellen. Zu diesem Zwecke züchteten sie die Keuchhustenbacillen auf folgendem Nährboden:

Sie stellten sich aus einem Teil Kartoffeln und zwei Teilen 4-proz. Glyzerinwasser auf bekannte Weise einen Glyzerinextrakt her, sodann eine Kalbfleischbouillon aus einem Teil Kalbfleisch und zwei Teilen 0,75-proz. Kochsalzlösung; jede der beiden Flüssigkeiten wurde für sich schwach gegen Lackmus neutralisiert; sodann wurde ein Teil Kartoffelglyzerinextrakt mit zwei Teilen Kalbsbouillon und einem Teil physiologischer Kochsalzlösung (0,75 Proz.) gemischt, dazu 3 Proz. Agar-Agar hinzugetan. Dieser Nährboden wurde in großen Röhrchen, welche 30 cm lang waren und 2,5 cm Durchmesser hatten, eingefüllt, sodann zu dem flüssigen Nährboden gleiche Teile defibrinierten Pferdeblutes gut hinzugemischt, die Kulturgefäße geneigt; der Nährboden wurde schräg erstarren gelassen. Es konnte auf diesem Nährboden ein sehr starkes Rasenwachstum beobachtet werden.

Die 3-tägigen Kulturen wurden mit einem Glasspatel abgekratzt, und zwar die Kultur von 15 Agaroberflächen in zusammen 20 ccm 0,6-proz. Kochsalzlösung. Diese Emulsion wird 3 Tage lang im Vakuum über Aetznatrium bei 37° getrocknet. Das Residuum ist ungefähr 300 mg schwer. Dazu kommt 330 mg trockenes sterilisiertes Kochsalz, womit das Bakterienresiduum zu einem feinen, möglichst homogenen Pulver verrieben wird (das Ganze wiegt ungefähr 630 mg). Dieses Pulver kann unbegrenzt lange im trockenen Zustand aufbewahrt werden, ohne daß es seine Eigenschaften verliert. Vor Beginn des Versuches wird das Ganze durch allmähliches Hinzufügen von 60 ccm Wasser emulsioniert. Man erhält eine trübe Flüssigkeit, die 0,75 Proz. NaCl enthält. Oft kann man auch Flockenbildung konstatieren. Nach 24-stündigem Aufenthalt dieser Emulsion im Eisschrank wird stark zentrifugiert und die obenstehende fast klare, leicht opaleszierende Flüssigkeit angewandt.

Dosen von $^1/_4$—$^1/_2$ ccm dieser Lösung töten Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden unter denselben Erscheinungen, wie die Bacillen selbst es zu tun pflegen.

Bei intravenöser Injektion von 1—2 ccm dieser Giftlösung werden Kaninchen innerhalb 18 Stunden getötet. Zu konstatieren sind Blutungen in den Nebennieren, Hyperämie der Leber und Nieren, mikroskopisch sieht man die Leber durchsetzt von kleinen Hämorrhagien, die Bindegewebszellen durchsetzt mit Pigment, in den Nieren, und zwar in den Harnkanälchen hyaline Zylinder und granulierte Zylinder, sowie eine Ueberfüllung der Blutgefäße.

Die beiden Autoren folgern daraus, daß das Endotoxin bei intravenöser Injektion hauptsächlich auf das Endothel der Gefäße wirkt, welches hierdurch durchlässig wird, sowohl für Plasmaeiweiß, als auch für das Blut selbst. Bei einer subkutanen Injektion sieht man beim Meerschweinchen bei Anwendung von bereits kleinen Dosen, z. B. 0,2 ccm, schon schwere Veränderungen an der Impfstelle, bereits am nächsten Tage ein blutiges Oedem, das dann immer stärker wird, sich verliert und Platz macht einer starken Nekrose der Impfstelle.

Diese Erscheinungen weisen ebenso wie die Versuche, welche die beiden Autoren früher gemacht hatten, darauf hin, daß die Keuchhustenbacillen durch Gifte wirken; es ist wahrscheinlich, daß diese Gifte Endotoxine sind, die erst durch Zerstörung des Bacillus frei werden. Bald nach der Entdeckung des Keuchhustenerregers wurden Versuche dahingehend angestellt, bei Tieren experimentell Keuchhusten zu erzeugen. Mac Ewen fütterte 1908 zwar nicht mit der Reinkultur, aber mit Auswurf und Erbrochenem von Keuchhustenkranken eine Katze durch 7 Tage, sah dann am 14. und 15. Versuchstage die Katze matt und appetitlos werden, nach einem Monat konnte er typischen Keuchhusten mit Erbrechen und Schluchzen wie bei Kindern konstatieren.

Klimenko, der übrigens, ebenso wie Seiffert, Keuchhustenbacillen auch im Herzblut von Keuchhustenleichen finden konnte, gelang die Uebertragung des Keuchhustens durch Einverleibung von Keuchhustenbacillen auf Hunde und Affen, welche nach Angabe Klimenkos nicht nur selbst typischen Keuchhusten bekamen und Keuchhustenbacillen ausschieden, sondern auch andere gesunde Tiere ihrer Art spontan mit Keuchhusten infizierten. C. Fränkel konnte ebenfalls beim Affen, und zwar durch Zerstäubung von Keuchhustenbacillen einen bellenden Husten, freilich ohne Auswurf, konstatieren. Fernerhin gelang es Inaba, bei Affen typischen Keuchhusten zu erzeugen, bei welchem er noch 42 Tage nach der Infektion Keuchhustenbacillen mit Sicherheit nachweisen konnte. Letzterem Autor ist es bei seinen Versuchen nicht gelungen, mit Keuchhustenbacillen bei vier jungen Hunden Keuchhusten zu erregen. Arnheim berichtet über durchgehends negative Versuche an Mäusen und Hunden, sowie über ein negatives Experiment an einem einzigen niederen Affen.

Bei Katzen konnte überdies Klimenko ebenfalls Keuchhusten erzeugen, der aber im Gegensatz zu den Beschreibungen Mac Ewens nicht typisch verlief.

Die Versuche zeigen trotz mancher Verschiedenheit in ihrem Ausfall, daß es möglich ist, mit der Reinkultur der Keuchhustenerreger von Bordet & Gengou bei Tieren Keuchhusten zu erzeugen. Diese Tatsache bestätigt die ätiologische Bedeutung der Keuchhustenerreger für den Keuchhusten, welche bereits Bordet & Gengou durch ihre Serumreaktionen festgestellt hatten.

Verbreitung und Bekämpfung des Keuchhustens.

Im Gegensatz zu der Ansicht früherer Autoren, die übrigens auch noch heute von einigen Klinikern geteilt wird, ist der Keuchhusten mit Sicherheit als infektiöse Erkrankung festgestellt worden. Sein Auftreten ist meist epidemisch.

Sporadische Fälle, wenn sie nicht als Vorläufer oder Nachzügler einer Epidemie anzusehen sind, sind nach G. Sticker als sehr zweifelhaft anzusehen. Der Keuchhusten, der oft lokalisiert ist und auch oft größere Distrikte befallen kann, findet jedoch keine so größe Verbreitung, wie sie die Influenza zeigt. Der Keuchhusten hinterläßt eine Immunität, die nicht nur meist dauernd das Individuum fürs ganze Leben schützt, sondern auch teilweise auf die Nachkommen übergeht. Denn es ist mit Sicherheit beobachtet worden, daß in einer Bevölkerung, welche lange Zeit vom Keuchhusten verschont geblieben ist, derselbe viel heftiger und allgemeiner auftritt, als dort, wo er entweder vor kurzem geherrscht oder überhaupt nie verschwunden ist. Der Keuchhusten befällt hauptsächlich die Kinder in den ersten Lebensjahren, wie aus verschiedenen Statistiken von Sticker, Toeplitz u. a. hervorgeht. Leute aber, die in ihrer Kindheit Keuchhusten nicht überstanden haben, können denselben in jedem Lebensalter akquirieren. Bei Erwachsenen verläuft der Keuchhusten nach klinischen Angaben oft atypisch, was vom epidemiologischen Standpunkt aus von Wichtigkeit für die Verbreitung des Keuchhustens ist. Sogar Greise werden, wie Sticker berichtet, nicht verschont.

Da aber meistens die Kinder zwischen dem 1. und 4. Lebensjahre erkranken, so durchseucht der Keuchhusten meist gleichzeitig alle Kinder dieses Zeitabschnittes, und so kommt es, daß meistens alle vier bis fünf Jahre, wenn wiederum eine derartige Kindergeneration neu entstanden ist, der Keuchhusten in besonders starken Epidemien auftritt.

Es sei hier vermerkt, daß der Keuchhusten bei Neugeborenen ein seltenes Ereignis ist.

Interessant ist eine Feststellung, welche zunächst Oesterlen und jüngst in eingehenden Untersuchungen Neisser & Marks machten, die dahin geht, daß in allen Ländern und zu allen nachweisbaren Zeiten die Sterblichkeit der weiblichen Patienten eine viel höhere als der männlichen Patienten war. Dies ist nicht in einer höheren Erkrankungsziffer des weiblichen Geschlechtes an Keuchhusten, sondern vielmehr in einer geringeren Widerstandsfähigkeit bzw. größeren Hinfälligkeit begründet. Diese Angaben beziehen sich nur auf Kinder, nicht auf Erwachsene.

Der Keuchhusten kann sich entweder einer anderen Infektionskrankheit hinzugesellen, wie z. B. die Influenza nach Angaben der Geschichte häufig von einer Keuchhustenepidemie begleitet war oder wie z. B. auch die Masern das Auftreten von Keuchhusten begünstigen; andererseits kann der Keuchhusten auch anderen Infektionen den Boden vorbereiten. Bemerkt sei, daß nach Angabe aller Kliniker bestehende Krankheiten durch den Keuchhusten ungemein ungünstig beeinflußt werden.

Was die Prophylaxe des Keuchhustens anlangt, so dürfte hierfür wohl als wichtigster Grundsatz maßgebend sein die Er-

kenntnis, daß sich der Keuchhusten hauptsächlich von Mensch zu Mensch verbreitet. Eine Verbreitung durch frischen Auswurf oder durch Gegenstände, die mit verschlepptem frischem Auswurf behaftet sind, ist freilich möglich und sicherlich auch hin und wieder die Ursache von Keuchhustenerkrankungen. Es tritt jedoch die indirekte Uebertragung gänzlich in den Hintergrund gegenüber der direkten Ansteckung durch Kontakt. Jedenfalls aber bestehen die Behauptungen von Baginsky, Monti, Toeplitz zu Unrecht, welche besagen, daß noch nach einem Jahr trockenes Keuchhustensputum ansteckungsfähig sei und in gewissen Fällen eine Ansteckung ausgeübt habe.

Was die Maßregeln anlangt, so lassen sich hier in der Praxis die theoretischen Forderungen vieler Autoren nicht erfüllen. Wenn z. B. Grandy unter vielen anderen Forderungen z. B. fordert, daß Keuchhustenkinder, soweit sie in luftigen Räumen wohnen, das Haus überhaupt nicht verlassen dürfen, daß ferner Keuchhustenkinder, die das Haus verlassen, eine Aufschrift mit Keuchhusten tragen müssen, daß für alle Kinder, die nicht entsprechend versorgt werden können, Keuchhustenkrankenhäuser mit Hospitalzwang eingeführt werden sollen, so sind diese Forderungen wohl fromme Wünsche, aber in der Praxis nicht durchführbar.

Der Rat Grandys, Toeplitz' u. a., keuchhustenkranke Kinder in größerer Zahl in Krankenhäuser und Sanatorien zu bringen, ist, wie auch Sticker mit Recht hervorhebt, nicht durchführbar. Czerny hat die Erfahrung gemacht, daß die Prognose der Keuchhustenkrankheit sich im Krankenhause verschlechtert, daß ein Zusammenliegen vieler keuchhustenkranker Kinder die Dauer des Keuchhustens verlängere. Wenn auch die Forderung Czernys, welcher empfiehlt, die keuchhustenkranken Kinder unter andere Kinder zerstreut unterzubringen, sehr großen Bedenken begegnen muß — anderweitig kranke Kinder werden erfahrungsgemäß bei Akquisition von Keuchhusten enorm gefährdet — so ist dennoch die Beobachtung Czernys, die auch andere gemacht haben, geeignet, eine allgemeine Krankenhausbehandlung der Keuchhustenkinder, wo sie nicht aus anderen Gründen notwendig ist, für nicht empfehlenswert zu halten.

Ueberdies haben diese Maßnahmen sehr wenig Erfolg, wenn man bedenkt, daß nachgewiesenermaßen die Umgebung, sowie die Pfleger und die behandelnden Aerzte Bacillenträger und Verbreiter werden können, und wenn man andererseits weiß, wie viele atypische Keuchhustenkranke oder leichteste Keuchhustenkranke unerkannt imstande sind, die Krankheit zu verbreiten. Wenn wir auch die Keuchhustenbekämpfung in so weitem Umfange, wie sie gefordert wird, für undurchführbar und nutzlos halten, so müssen wir dennoch eine gesetzliche Bekämpfung der Keuchhustenübertragung in Schulen, Kindergärten, Kinderbewahranstalten, Krippen u. dgl. für notwendig erachten. Toeplitz sowie Sticker u. a. ist beizupflichten, wenn sie fordern, daß keuchhustenkranke Kinder und deren Angehörige vom Schulbesuch ferngehalten werden müßten. Ebenso dürfte wohl Sticker recht haben, wenn er das Recht für die Eltern in Anspruch nimmt, „bei wirklicher Keuchhustengefahr die Kinder ohne alle Weiterungen aus der Schule zu behalten".

Zu empfehlen ist, Kindern beizeiten, und zwar auch in keuchhustenfreien Zeiten, eine hygienische Art des Hustens, Niesens und

Ausspeiens beizubringen, wie Sticker mit Recht anführt. Die keuchhustenkranken Kinder sollen niemals frei aushusten, sie sollen stets angehalten werden, nur in Tücher oder Gefäße ihren Auswurf zu entleeren. Des weiteren möchte ich auf die Bedeutung der prophylaktischen Mund- und Nasenpflege für die Bekämpfung der ansteckenden Krankheiten im allgemeinen und des Keuchhustens im speziellen aufmerksam machen.

Man wird wohl nichts dagegen einwenden können, daß eine Desinfektion der Gebrauchsgegenstände vorgenommen wird, allein einen übertriebenen Nutzen verspreche ich mir nicht von diesen Maßnahmen.

Wichtig ist, wie Sticker mit Recht hervorhebt, Keuchhustenkranke vor anderen Infektionen zu bewahren.

Immunität bei Keuchhusten.

Daß der Keuchhusten eine natürliche Immunität hinterläßt, die meist zeitlebens dauert und die, wenn auch in geringem Grade, sich auf die Nachkommen überträgt, ist bereits erwähnt worden.

Bordet & Gengou konnten im Serum von Keuchhustenrekonvaleszenten schwache Agglutinationskraft feststellen. Die Sera agglutinierten schwach, aber deutlich und konstant Keuchhustenbacillen, während letztere von nicht-keuchhustenkranken Kindern nicht agglutiniert wurden. Abgesehen davon, konnten Bordet & Gengou konstant eine positive Reaktion durch Komplementablenkung mit Keuchhustenrekonvaleszentenserum gegenüber den Keuchhustenbacillen nachweisen, die mit Influenzabacillen nicht zustande kam.

Die beiden Autoren sind jedoch selbst zu dem Resultate gekommen, daß die Agglutination für die Seradiagnostik des Keuchhustens nicht verwertbar sei. Das Resultat der Nachuntersuchungen von Arnheim, C. Fränkel, Seiffert, Odaira u. a. bestätigt, daß die Agglutinationsreaktion bei Keuchhusten inkonstant und für die Diagnose unverwertbar ist, wenn sie auch Menchikow trotz zweifelhafter Resultate für verläßlich hält. Wir selbst konnten uns in unseren Untersuchungen, namentlich bei Säuglingen, davon überzeugen, daß Agglutinine in den meisten Fällen nicht vorhanden waren. Besser lauten die Resultate, welche mit Komplementbindung erzielt wurden. Arnheim, welcher die Agglutination verwirft, sieht mit der Komplementbindungsreaktion seitens der Sera Keuchhustenkranker bzw. Rekonvaleszenten diagnostisch verwertbare Resultate namentlich in zweifelhaften Fällen. Weitere Bestätigungen rühren von Klimenko und Seiffert her. Wir selbst haben bei einigen Versuchen bei ganz jungen Säuglingen, die an Keuchhusten erkrankt waren, Komplementablenkungsreaktion zu erzielen, keinen Erfolg gehabt, was jedoch nicht ausschließt, daß entsprechend den Angaben Bordet & Gengous u. a. bei älteren Kindern und Erwachsenen die Resultate konstanter sind. Jedenfalls sind hier noch weitere Untersuchungen notwendig.

Bordet & Gengou konnten durch lange und kräftige Injektion eines Pferdes in steigenden Dosen ein hochagglutinierendes Serum gewinnen. Sie nahmen 48-stündige Blutagarkulturen, verrieben sie mit wenig physiologischer Kochsalzlösung, füllten auf, bis pro Agarröhrchen 2—3 ccm Flüssigkeit erzielt war. Im Gegensatz zum Influenzabacillus verreibt sich der Keuchhustenerreger sehr gleichmäßig,

die Emulsion bleibt homogen und zeigt keine Spontanagglutination. Das Pferdeimmunserum zeigte in stärkeren Konzentrationen Hemmungen, agglutinierte aber gut bis 1:5000. Es sei bemerkt, daß nicht alle Keuchhustenbacillenstämme gleich gut agglutiniert wurden. Dieses Serum hatte keine Wirkung gegenüber Influenzabacillen, andererseits konnten die beiden Autoren mit ihrem Serum eine gute Komplementablenkung gegen Keuchhustenbacillen erzielen.

Auch Odaira war es gelungen, durch Immunisation von Kaninchen Sera zu gewinnen, welche mit Keuchhustenbacillen sowohl spezifische Agglutination, als auch spezifische Komplementablenkung zeigten, während Influenzabacillen und influenzabacillenähnliche Erreger, die er bei einigen Keuchhustenfällen fand, davon nicht beeinflußt wurden.

Erwähnt sei die merkwürdige Tatsache, daß, wie Bordet & Gengou fanden, Keuchhustenerreger, die auf Blutnährböden und solche, die auf gewöhnlichem Agar gewachsen waren, ein ganz verschiedenes Verhalten gegenüber agglutinierenden Seren zeigten. Mit dem „Blutkeim" konnten Sera erzeugt werden, welche nur den Blutkeim agglutinierten, nicht aber den „Agarkeim". Dasselbe Verhalten zeigten die Agarkeimsera, welche nur die Agarbacillen, nicht aber die Blutagarbacillen agglutinierten. Interessant ist, daß dieser Unterschied schwindet, wenn wir die auf gewöhnlichen Agarbacillen gewachsenen Stämme auf Blutagar übertragen. Es sind dies Resultate, die vielleicht für die Theorie der Agglutination von Bedeutung sein dürften.

Zusammenfassend können wir sagen, daß, soviel bis jetzt feststeht, der Keuchhustenerreger von Bordet & Gengou der einzige wohlcharakterisierte Bacillus ist, der ätiologisch für den Keuchhusten in Frage kommt. Sichergestellt ist die ätiologische Bedeutung aber noch nicht. Es muß überhaupt dahingestellt bleiben, ob der Keuchhusten als klinische Einheit auch ätiologisch einheitlich ist oder ob, analog dem Verhalten von Influenza und Grippe, ätiologisch verschiedene Krankheiten unter dem klinisch scheinbar einheitlichen Symptomenkomplex verlaufen; meines Erachtens spricht gegen die Annahme der ätiologischen Vielheit, die Czerny, Odaira u. a. aussprechen, die Tatsache, daß gewöhnlich einmalige Erkrankung an Keuchhusten gegen nochmaliges Befallenwerden schützt.

Literatur.

(Influenza- und Pseudoinfluenzabacillen exklusive Keuchhusten.)

Adrian, C., Die Appendizitis als Folge einer Allgemeinerkrankung. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., **1901**, Heft 4/5, S. 407.

Albrecht & Ghon, Ein Beitrag zur Kenntnis der Morphologie und Pathologie des Influenzabacillus. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22, **1901**.

Albutt, Introduction to a discussion on influenca. Brit. med. journ., 6. Mai **1905**, p. 977. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 37, 239.

Allen, R. W., The bacillus influenzae and symbiosis. Lancet, **1910**, Vol. 1, 1264.

Ambrož, Adolf, Ueber das Phänomen der Thermobiose bei den Mikroorganismen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 48, Orig.-Ref.

Anders, H. S., Atmospheric pressure and epidemic influenza in Philadelphia. Philadelphia med. journ., Vol. 77, 178.

Apolant, E., Ueber Influenzarückfälle. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 46.

Arloing, Sur le parasitisme de l'influenza. Lyon méd., **1890**.

Arnheim, Keuchhustenuntersuchungen. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 50, **1908**.

Arthaud, Sur la fréquence des ulcérations intestinales dans le cours de la grippe. Compt. rend. de l'acad. des scienc., T. 146, Paris **1908**.

[1] Auerbach, M., Ueber den Befund von Influenzabacillen in Tonsillen und Larynx, gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der influenzaähnlichen Bacillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47, 259.

[2] — Nachtrag zu meiner Arbeit: Ueber den Befund usw. Ebenda, Bd. 48, 65.

Axenfeld, Die Bakteriologie in der Augenheilkunde, Jena, Gustav Fischer, **1907**.

Babes, Pathol.-anatom. Beiträge zur Lehre von der Influenzapneumonie. Inaug.-Diss. Berlin **1892**.

Barrière, Vasquez, Bakteriologische Untersuchungen über das Vorkommen der verschiedenen Conjunctivitisinfektionen in Uruguay. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 48. Jahrg., N. F. Bd. 10, 208, **1910**.

Basile, G., Piogeni e tumori epiteliali. Policlinico, Anno 13, fasc. 38, **1906**.

Bäumler, Die Influenzaepidemie 1893/94 in Freiburg i. B. Münch. med. Wochenschr., **1894**, Nr. 9.

Beall, Empyema due to the influenza bacillus. Journ. of the Amer. med. assoc., **1906**, Nr. 19.

[1] Beck, Ueber die Influenzapneumonie. Charité-Annalen, Jahrg. 17, **1892**.

[2] — Influenza. Lubarsch und Ostertags Ergebnisse d. pathol. Anat., **1895**.

[3] — Influenza. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 3, **1903**, 1. Aufl., Jena.

Benham, C. H., The bacteriology of common colds. Vortrag, gehalten auf der 77. Jahresversamml. der Brit. med. ass. in Belfast, **1909**, July 27.—30.

Berger, H., Ueber einen unter dem Bilde des Tetanus verlaufenden Fall von Influenzaencephalitis. Med. Klinik, **1908**, Nr. 23, S. 861.

Bernard, De la nature de la grippe. Soc. méd. des hôp., 10. März. **1905**; La semaine médicale de Paris, **1905**, Nr. 11, p. 127.

[1] Bésançon & de Jong, J., Caractères bactériologiques des crachats au cours de l'épidémie actuelle dite de grippe. Bullet. de la soc. méd. hôp. de méd. de Paris, **1905**.

[2] — — Quelques nouveaux documents concernant l'épidémie dite de grippe de l'hiver 1904—1905. Ibid., **1905**, p. 753.

Bésançon & Griffon, Des localisations articulaires des infections générales. La presse méd., **1900**.

Biedert, Ueber Mikrokokkeninfluenza. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.

Bloch, Zur Aetiologie des Rheumatismus. Münch. med. Wochenschr., **1898**.

Boggs, Bacteriological observation in some cases of bronchiectasis. John Hopk. Hospital bull., **1905**, August.

Boix, E., La grippe existe-t-elle? Arch. gén. de méd., **1905**, Nr. 17.

Bonome, A., Di una nuova localizazzione dell' influenza. Contributo alla patogenesi dell' atrofia acuta del fegato. Lo sperimentale, **1903**, fasc. 6.

[1] Borchardt, Beobachtungen über das Vorkommen der Pfeifferschen Bacillen. Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 2.

[2] — Akute Appendicitis. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, **1911**, Nr. 12.

Brorström, Th., Akute Kinderlähmung und Influenza und deren Auftreten im Bezirk Tingsryd in Schweden in den Jahren 1905, 1906, 1907 und im Frühjahr 1908. Leipzig, Georg Thieme, 1910. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47.

Breccia, G., Ueber die Wirkung, welche das Endotoxin des Influenzabacillus auf die Verdauungsfähigkeit des Magens ausübt. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, H. 3, S. 329, **1911**.

[1] Bruschettini, Di alcuni caratteri morfologici e culturali del bacillo dell' influenza. Rif. med., **1892**, Nr. 66.

[2] — Ricerche batterologiche nell' influenza. Ibid., **1892**, Nr. 88.

[3] — L'immunità sperimentale nell' influenza. Ibid., **1893**, Nr. 163.

[4] — Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 33.

Bulling, Otitis media bei Influenza. Zeitschr. f. Ohrenheilk., Bd. 28, **1894**.

Caccia, G., Un caso di meningite cerebrospinale da batterio emofilo di Pfeiffer. Riv. di clin. pediatr., **1903**, fasc. 2.

Cagnetto, G., Ueber Influenzameningitis. Atti R. istitut. ven. di sc., T. 83.

Canestrini, Alcune notizie interno all bacille dell' influenza. Atti del R. istituto veneto di science, **1892**.

[1] CANON, Ueber einen Mikroorganismus im Blute von Influenzakranken. Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 2.

[2] — Die Influenzabacillen im lebenden Blute. Virch. Arch., Bd. 131, **1893**.

[1] CANTANI, A. Wirkung des Influenzabacillus auf das Zentralnervensystem. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 23, **1896**.

[2] — Die Verwendung des Spermas als Nährsubstanz. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 22, **1897**.

[3] — Ueber die Verwertung der Bakterien als Nährbodenzusatz. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, 743, **1900**.

[4] — Ueber das Wachstum der Influenzabacillen auf hämoglobinfreien Nährböden. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, **1901**.

[5] — Immunisierungsversuche gegen Influenza. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 42, 505, **1903**.

[6] — Zur Biologie des Influenzabacillus. Erwiderung auf die Arbeit über dasselbe Thema von Ghon und Preysz. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 692, **1902**.

CAPALDI, Zur Verwendung des Eidotters als Nährsubstanz. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, **1896**.

CATTANEO, Meningite purulenta da bacillo di Pfeiffer. Rend. d. assoc. med., Anno 7, **1905**.

CHIARI, Zur Bakteriologie der Influenza. Prager med. Wochenschr., **1893**, Nr. 52.

CHATRIN & COLLETT, Deux cas de grippe à forme pseudophthisique. Lyon méd., **1894**.

CLEMENS, Die diesjährige Influenzaepidemie in Freiburg i. B. Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 27, S. 925.

COHN, P., Eine primäre, nicht gonorrhoische Urethritis mit auffallend reichlichen Influenzabacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, S. 1152.

COHN, Zur Aetiologie und Therapie der Beckenexsudate. Arch. f. Gynäkol., Bd. 82, 695, **1907**.

COHEN, La méningite cérébrospinale septicémique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, 273, **1909**.

CORNIL & CHANTEMESSE, Sur le microbe de l'influenza. Bull. méd., **1898**.

CORNIL & DURANTE, Sur un cas de méningite grippale. Bull. de l'acad. de méd., **1895**.

CURSCHMANN, H., Pneumokokkeninfluenza. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 377.

CZAPLEWSKI & HENSEL, Ein Beitrag zur Züchtung des Influenzabacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 692, **1902**.

[1] DAVIS, D. J., Hemophile bacilli, their morphology and relation to respiratory pigments. Journ. of Inf. Dis., Vol. 4, 73, **1907**.

[2] — A hemophilic bacillus found in urinary infections. Ibid., Vol. 7, Nr. 4, **1910**.

DELCOURT, A., La fièvre ganglionnaire et la grippe à fortes ganglionnaires. Presse méd. Belge, **1905**, Nr. 12.

DELIGIANNES, Peri tou bacteriou tes grippes Galenos, **1890**.

DELIUS & KOLLE, Untersuchungen über Influenzaimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 24, **1897**.

DIECKERHOFF, Spezielle Pathologie, Bd. 1, **1892**.

DONA, Ueber einen Fall von Influenza mit typhoexanthematischer Form. Spit. **1901**.

DÖRING, Ueber eine Infektion mit Influenzabacillen und Bact. proteus. Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 44.

DOUGLAS, C., A case of influenzal meningitis. Lancet, **1907**, Vol. 1, 86.

DRASCHE, Die Influenza. Wien **1890** und Wien. med. Wochenschr., **1890**.

DUBOIS, P., Méningite purulente à bacille de Pfeiffer. Thèse Paris, **1902**.

DUDGEON & ADAMS, A case of pyaemia due to the influenza bacillus with multiple arthritis and meningitis. Lancet, **1907**, 7. September.

DÜHRSSEN, A., Influenza und Handkuß. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 8.

DUNN & GORDON, Remarks on the clinical and bacteriological aspects of an epidemic simulating influenza. Brit. med. journ., **1905**.

EADE, Influenza in 1893. Lancet, **1893**.

EBSTEIN, W., Ueber die Influenza. Münch. med. Wochenschr., **1902**.

EGGER, Les formes pseudophymiques de la grippe. Thèse de Lyon. Lyon **1894**.

Ellermann, V., Kasuistische Mitteilungen aus dem Blegdams hospital (Kopenhagen). A. Influenza. Hosp. Tidende, 4 R., Bd. 14, 1037.

Elmassian, Note sur un bacille des voies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. Ann. de l'inst. Pasteur, **1899**.

Engel-Bey, Die Influenzaepidemie in Aegypten im Winter 1889 bis 1890. Berlin 1893.

Eyre, The bacteriology of bronchopneumonia, a statistical analysis. Journ. of pathol. and bact., Vol. 14, Nr. 2.

[1] Fichtner, Beitrag zur Züchtung des Influenzabacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, 374, **1904**.

[2] — Einige Bemerkungen über Influenza und Agglutination bei Influenzakranken. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1906**, Nr. 6.

[1] Fiessinger, L'endocardite infectieuse dans la grippe. Gaz. méd. de Paris, **1891**.

[2] — De l'orchite grippale. Ibid., **1893**.

Filatow, Ueber die protrahierte und chronische Form der Influenza. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 27, **1899**.

[1] Finkler, Influenzaepidemie. Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 5.

[2] — Infektionen der Lungen durch Streptokokken und Influenzabacillen. Bonn, Cohen, **1895**.

Fisch, C., Pathologic findings in a case of grippe peritonitis. St. Louis méd. review, july **1903**.

Fischer, Th., Beitrag zur Wirkung des Pfeifferschen Influenzabacillus im Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 2.

Flexner, Influenza meningitis and its treatment. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 57, Nr. 1, p. 16, **1911**.

[1] Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig, Vogel, **1896**.

[2] — Ueber Luftinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25, **1897**.

Follet, Quelques considérations sur la grippe postopératoire. Gazette méd. de Paris, **1895**.

Frank, Georg, Ueber einen neuen Bacillus aus der Gruppe des Influenzabacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40, **1902**.

[1] Franke, F., Das Influenzaknie, eine klinische Studie. Zeitschr. f. Chir., **1906**. Festschr. f. Bergmann.

[2] — Ueber chronische Influenza. Med. Klinik, Beiheft 10, **1909**.

[3] — Ueber ein typisches Influenzasymptom, die Influenzaangina und über die Influenzazunge und Influenzamilz. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 52, H. 3/4, **1901**.

Fränkel, Ueber einige Komplikationen und Ausgänge der Influenza. Berl. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 15/16.

Friedberger, E., Ueber ein neues, zur Gruppe des Influenzabacillus gehöriges hämoglobinophiles Bakterium (Bacillus haemoglobinophilus canis). Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 33, **1903**.

Friedrich, Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 9, **1894**.

Frosch, P., & Bierbaum, K., Ueber eine durch den Bacillus septicaemiae anserum exsudativae (Riemer) bedingte Gänseseuche, zugleich ein Beitrag zur Frage der Pseudoinfluenzabacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**.

Fuchs, Tenonitis nach Influenza. Wien. klin. Wochenschr., **1890**.

[1] Ghedini, L'attività agglutinante del siero di sangue degli influenzati sul bacillo di Pfeiffer. Cron. d. clin. med., **1906**.

[2] — Pleuriti e peritoniti da bacillo di Pfeiffer. Gazz. d. Osp. e Clin., **1906**.

[3] — Nachweis des Pfeifferschen Bacillus im Blute und in der Milz bei Influenza. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, **1907**.

[4] — Ricerca del bacillo di Pfeiffer nel sangue e nelle milza degli infermi di influenza. Gazz. degli Osped., **1907**.

[5] — Turbamenti vasomotori cutanei e viscerali nell' influenza. Ann. dell' istitut. Maragliano, Vol. 3, **1909**.

Ghedini & Fedeli, Sulla miastenia da influenza. Ibidem, Vol. 13, 210, **1909**.

Ghedini & Breccia, Die Wirkung des Influenzaendotoxins und des Serums von mit demselben vergifteten Tieren auf die isolierten Arterien und Venen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, H. 6, S. 567, **1911**.

Ghon, A., Ueber Meningitis bei der Influenzaerkrankung. Wien. klin. Wochenschrift, **1902**, S. 667.

GHON & PREYSS, Studien zur Biologie des Influenzabacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, **1902**; Bd. 35, 531, **1904**.
GIANI & PICCHI, Ricerche batteriologiche nelle congiuntivite catarrale acuta nel morbillo e nell' influenza. Lo sperimentale, fasc. 3, **1903**.
GIARRÉ & CARLINI, Ueber die Anwesenheit eines hämoglobinophilen Bacillus im Blute Masernkranker. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 46, **1907**.
GILCHRIST, On the endemicity of influenza. Vortrag auf der 77. Jahresvers. der Brit. med. assoc. zu Belfast, 27.—30. Juli **1909**.
GIOELLI, Ricerche del bacillo di Pfeiffer in casi sporadici di influenza. Riv. d'igiene e sanità pubbl., Vol. 12, **1901**.
GIOELLI & ZIROGLIA, Contributo allo studio della localisazione e della morfologia del bacillo dell' influenza. Ann. d'igiene speriment., Nuova Ser., **1900**.
GLATZEL, Ein bemerkenswerter Fall von Influenzalaryngitis. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, S. 285.
GOLDSCHEIDER, Klinische Vorstellung. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 14.
GRANDY, Chronic influenzal rhinitis promptly improved by vaccinetherapy. Journ. of the Amer. med. assoc., Bd. 56, **1911**.
[1] GRASSBERGER, Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, **1897**.
[2] — Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzakulturen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1898**.
[3] — Das Verhalten der Influenza in Mischkulturen. Wien. klin. Wochenschr., **1897**.
GRASSET, Pneumococcie méningite. Sem. méd., **1894**.
Grippeepidemie im Deutschen Heere 1889/90. Berlin, Mittler & Sohn, **1890**.
GROSSO, Ueber einige Gehirnlokalisierungen etc. Zeitschr. f. Inf.- u. paras. Krankh. u. Hyg. der Haustiere, Bd. 8, **1910**.
GUTMANN, Die Influenzaepidemie des Winters 1891/92. Münch. med. Wochenschrift, **1892**.
HAEDKE, Ein Fall von Meningitis und epiduralem Abszeß mit Nachweis von Influenzabacillen. Münch. med. Wochenschr., **1897**.
HARTMANN, Die Mittelohrentzündungen der Säuglinge. Deutsche med. Wochenschrift., **1894**, Nr. 26.
HASSLAUER, Der Bakteriengehalt der Nase bei den Infektionen mit besonderer Berücksichtigung der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 41, **1906**.
HASTINGS, TH., & NILES, W. L., The bacteriology of sputum in common nontuberculous infections of the upper and lower respiratory tracts with special reference to lobar and broncho-pneumonia. Journ. of experim. med., Vol. 13, **1911**.
HAUG, Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 40, **1896**.
HECHT, Grippe und eitrige Meningitis mit dem Befunde der Influenzabacillen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 57, 333, **1903**.
HELLPACH, W., Die Rückfallgrippe etc. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 493.
HEYFELDER, Die Epidemie im Buchara und St. Petersburg. Wien. klin. Wochenschr., **1890**.
HEYROVSKY, J., Der Influenzabacillus als Erreger der Cholecystitis. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, S. 644.
HILDEBRAND, Infektion der Gelenke und Muskeln. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1910**.
HIRSCHFELD, Ueber infektiöse Entstehung der chronischen Pankreatitis und des Diabetes. Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
HITZIG, Influenzabacillen bei Lungenabszeß. Münch. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 35.
HÖGERSTEDT, Ueber Pericarditis suppurativa influenzosa. Petersb. med. Woch., **1896**, Nr. 17.
HOLT, The bacteriology of acute respiratory infections in children as determined by cultures from the bronchial secretion. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 55, **1910**.
[1] HORDER, Demonstration in the Royal med. and physical society of London, 14. Nov. **1905**.
[2] — Influenzal endocarditis. Brit. med. journ., **1905**.

[1] Howard, A contribution to our knowledge of the etiology of inflammations of the accessory sinuses of the nose. Amer. journ. of the med. sc., **1898**.
[2] — The pulmonary form of influenza. Albany med. Ann., july **1901**.
Hrach, Ueber einen Fall von metastatischer Pneumonie nach einer Otitis media suppurativa. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
Huber, Ueber den Influenzabacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 15, **1893**.
Huyghe, Du pseudorheumatisme grippale. Arch. provinciales de méd., **1899**; Centralbl. f. innere Med., **1900**.
Isambert, Hemococco-bacillemie et speticémie grippale. Thèse de Nancy, **1901**.
Jacobsohn, Essai sur l'active pathogène du bacille de Pfeiffer sur les animaux. Arch. de méd. expér., T. 13, **1901**.
v. Jacksch, Ueber pseudoinfluenzaartige Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., **1899**.
[1] Jehle, L., Ueber die Rolle der Influenza als Mischinfektion bei den exanthematischen Erkrankungen und das Vorkommen von Influenzabacillen im Blute. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22, **1901**.
[2] — Beobachtungen bei einer Grippeepidemie, hervorgerufen durch den Micrococcus catarrhalis. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 64, **1906**.
[1] Jochmann, G., Beiträge zur Kenntnis der Influenza und Influenzabacillen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84, **1906**.
[2] — Influenza. Ergebnisse der allgem. Pathol. u. path. Anat. etc. von Lubarsch & Ostertag, **1901**.
Jochmann & Krause, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 36, **1901**.
Jochmann & Moltrecht, 20 Fälle von Bronchopneumonie bei Keuchhusten, hervorgerufen durch ein influenzaähnliches Stäbchen, Bacillus pertussis Eppendorf. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, **1903**.
[1] Jundell, J., Zwei Fälle von Influenzabacillenmeningitis. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 59, 777.
[2] — Einige klinische und bakteriologische Beobachtungen über die Influenzaconjunctivitis bei Säuglingen. J. Widmarks Mitteilungen aus der Augenklinik in Stockholm, Jena **1902**, Heft 4.
[1] Kamen, L., Beitrag zum klinischen Studium der Influenza. Wien. med. Wochenschr., **1896**, Nr. 1 u. 2.
[2] — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Influenza. Ebenda, **1897**, Nr. 21.
[3] — Ueber eine bis jetzt noch nicht gewürdigte Lokalisation des Influenzaprozesses. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 29, **1901**.
[4] — Weiterer Beitrag zur Lokalisation der Influenzabacillen an den Tonsillen. Ebenda, Bd. 35, **1903**.
Karewski, Leberabszeß nach Influenza. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 756.
[1] Kee, Mac, The cultivation of the Meningococcus from the eye, conditions complicating epidemic cerebrospinal-meningitis. The ophthalmic record, Vol. 17, **1908**.
[2] — A new pathogenic micro-organism of the conjunctivalsac. Ibid., Vol. 16, **1908**.
[3] — A clinical study of 500 cases of conjunctivitis. Amer. journ. of med. sc., November **1907**.
[4] — Six cases of phlyctenular conjunctivitis with diplobacillary conjunctivitis. The ophthalmic record, Vol. 17, **1908**.
Kelsch, Traité des maladies épidémiques. Paris **1910**.
Kerschensteiner, H., Studien zur Bakteriologie der Lungen- und Bronchialeiterungen. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 75.
Kikuchi, Ueber die experimentelle Virulenzsteigerung des Influenzabacillus. Nippon-Eiseigakkwai-Zasshi, Bd. 3, **1909**.
King, The prognosis of pneumonia in its relation to its etiology. Med. News, July **1899**.
Kischensky, Zur Aetiologie der cerebrospinalen Meningitis. Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat., **1896**, Nr. 10.
Kisskalt, Influenzabacillen bei Pyo- und Hydrosalpinx. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 701, **1906**.
Kitasato, Ueber den Influenzabacillus und sein Kulturverfahren. Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 2.
Klau, Influenzaortitis. Therap. Monatsh., Bd. 23, **1909**.

[1] Klebs, Ein Blutbefund bei Influenza. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890.
[2] — Weiteres über Influenza. Deutsche med. Wochenschr., 1890.
Klein, Some remarks on the Influenza-Bacillus. Brit. med. journ., 1892.
[1] Klieneberger, Carl, Ueber hämophile Bacillen. Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 15.
[2] — Ueber hämoglobinophile Bacillen bei Lungenkrankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 87, 1906.
[3] — Beiträge zum saprophytischen Vorkommen hämoglobinophiler Bacillen. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 39.
[4] — Weitere Beiträge zum saprophytischen Vorkommen hämoglobinophiler Bacillen (Saprophytie in den Harnwegen). Ebenda, 1907, Nr. 42,
Klopstock, Zweiter Bericht über die Tätigkeit des Instituts für medizinische Diagnostik in Berlin. Berl. klin. Wochenschr., 1902.
Knina, Der Influenzabacillus als Erreger der Cholecystitis. Wien. klin. Wochenschrift, 1909.
Koch, C., Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 69.
Köppen, A., Zur Diagnose der Influenza und zur Pathogenese ihrer Symptome. Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 31.
Korenschewsky, Zur Pseudoinfluenzafrage. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1678.
Kossel, Ueber Mittelohreiterungen bei Säuglingen. Charité-Ann., Jahrg. 18, 1893.
Krage, P., Untersuchungen über die Präputialblennorrhoe des Hundes. Zeitschrift f. Infekt., parasit. Krankh. u. Hyg. der Haustiere, Bd. 7, 1910.
[1] Kretz, Influenzabeobachtungen im Jahre 1897. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
[2] — Zur Bakteriol. der Pyelitis. Ebenda, 1898.
[3] — Ueber chronische Influenzainfektion. Vortrag, Ref. Münch. med. Wochenschrift, 1906, S. 1385.
[1] Kruse, Zur Aetiologie und Diagnose der Influenza. Deutsche med. Wochenschrift, 1894, Nr. 24.
[2] — Flügges, Mikroorganismen, 1896.
Kuffler, Klinisch-bakteriologische Studie über Bindehaut- und Thränensackerkrankungen. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 22, 1909.
Langer, J., Meningitis cerebrospinalis suppurativa, bedingt durch Influenzabacillen. Lumbalpunktion. Heilung. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 52, 91.
Lartigau, The bacteriology of the influenza. Med. News, 1900.
Latapie, Sur un sérum activ vis-à-vis du bacille de Pfeiffer. Compt. rend. soc. Biol., T. 55, 1904.
Latkowsky, Ueber eine seltene Form der Influenza. Wien. klin. Wochenschr., 1904.
Leber, A., & Prowazek, S., Bericht über medizinische Beobachtungen auf Savaii und Manano. Arch. f. Tropenhyg., Bd. 15, 409, 1911.
Le Gendre, Die Influenza. Allgem. Wien. med. Zeitung, 1911.
Lehmacher, J., Ueber den bakteriologischen Befund bei der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 71, 1910.
[1] Leichtenstern, Mitteilungen aus der Influenzaperiode 1889/90. Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 23 ff.
[2] — Influenza und Dengue. Nothnagels spez. Path. u. Ther., Bd. 4, 1896; 2. Auflage 1912.
Leiner, K., Ueber Influenza als Mischinfektion bei Diphtherie. Wien. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 41, S. 1001.
Lemcke, Die akute Caries und Nekrose des Felsenbeins nach Influenza. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 31.
Lemierre, L'ensemensement du sang pendant la vie. Paris 1904.
Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Nothnagels spez. Path. u. Therap., Bd. 3, II. Teil.
Lesage & Macaigne, Etude bactériologique du cholera. Ann. Pasteur, 1893.
Leyden & Guttmann, Die Influenzaepidemie 1889/90. Sammelforschung, Wiesbaden, Bergmann, 1892.
Libmann & Celler, The etiology of subacute infective endocarditis. Americ. journ. of med. Science, Vol. 140, 1910.
Liebermeister, G., & Lebsanft, Ueber Veränderungen der nervösen Elemente am Rückenmark bei Meningitis cerebrospinalis epidemica. Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 914.
Liebscher, Ueber Influenzabacillenbefunde bei Masern- und Scharlacherkrankungen. Prager med. Wochenschr., 1903, Nr. 21.

Lindenthal, Ueber die sporadische Influenza. Wien. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 15.

Livierato, S., Ueber die Wirkung der Influenzabacillen auf den Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, 131, **1907**.

Löffler, F., Ueber eine im Jahre 1904 in Klein-Kiesow bei Greifswald beobachtete Gänseseuche. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. 36, 289, **1910**.

Longo, Sopra un caso di poliartrite e meningite purulenta da bacterio emofilo. Il policlinico sez. med., **1907**.

[1]Lord, 11 acute and 18 chronic cases of influenza. Boston med. and surg. journ., **1902**.

[2]— The etiology of an epidemic of influenza. Relation of the Influenza bacillus and other organism, to the recent epidemic in Boston (1907—1908), Comparison with an inter-epidemic period. (1902—1904). Journ. of med. research, Vol. 19, **1908**.

Lublinski, W., Zur Erkrankung des Kehlkopfes bei Influenza. Berl. klin. Wochenschr., **1901**.

Lüdde, W. H., Notes on the bacteriology of conjunctival inflammations. St. Louis med. soc. on ophthalmology, **1907**; The Amer. journ. of ophthalm., **1908**.

Luerssen, A., Beiträge zur Biologie des Influenzabacillus. Inaug.-Diss. Königsberg und Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.

Luzatto, Ueber Pneumokokkengrippe im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., **1900**, 2. Ergänzungsh.

Madison, Influenzal septicaemia. Americ. journ. of the med. sc., Vol. 139, Nr. 4, **1910**.

Mann, Die Influenzaepidemie im Frühjahr 1900 in der Königl. Heil- und Pflegeanstalt Schussenried. Württemberger Korrespondenzbl., **1901**, Nr. 25.

Marmorstein, M., Beitrag zum Studium der Influenzaaortitis. Revue de méd., **1908**.

Martin, Avelino, Bemerkungen über die Prognose der Influenzaaortitis. Rev. Barcelona de enferm. de oido etc., **1907**.

Marx, E., Der Erreger einer Pneumonie eines Königstigers. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 47.

Massin, Epidémie catarrhale de 1858. Thèse de Strassbourg, **1858**.

Medizinalabteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums, Bericht über die Kgl. Preuß. Armee etc., 1. Oktober 1899 bis 30. September 1900. Berlin, Mittler & Sohn, **1902** ff.

v. Mende, R., Ein Beitrag zur Bakteriologie der Conjunctivitis. St. Petersb. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.

Menko, Zur Kasuistik der Influenzakomplikationen. Wien. klin. Rundsch., **1899**.

[1]Meunier, Bronchopneumonics infantiles chez le bacille de Pfeiffer. La Sem. méd., **1897**.

[2]— Satellitisme des colonies du bacille de Pfeiffer dans les cultures mixtes. La sem. méd., **1898**.

Milner, Beitrag zur chirurgischen Bedeutung der Influenza. Akute chronisch rezidivierende Spondylitis mit Schwielenbildung etc. Mitt. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir., **1903**.

Möller, Bericht über die Influenzaepidemie im Februar 1900 in der Geburtshülflichen Klinik in Greifswald. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 29.

Moore, Pneumonia, a multiple infection. Brit. med. journ., May **1898**.

Morosow, Eitrige Cerebrospinalmeningitis, verursacht durch den Pfeifferschen Bacillus. Djetskaja med., **1903**.

Mossé, Recherches expérimentales et cliniques sur l'influenza. Revue de méd., **1895**.

Most, Influenza europaea. Hamburg **1820**.

Moszkowski, Max, Nachweis von Influenzabacillen im Eiter eines akuten Empyems der Highmorshöhle. Arch. f. Laryngol., Bd. 10, 336.

Müller, Der Trachombacillus. Arch. f. Augenheilk., Bd. 40, **1900**.

Mya, G., Meningite cerebrospinale fibrino-purulenta da bacillo di Pfeiffer. Gazz. d. ospedali, Vol. 24, Nr. 26.

[1] Mygge, Meteorologische Bedingungen für das epidemische Auftreten der Influenza. Wien. med. Presse, 1906, Nr. 30.

[2] — Fortgesetzte Beiträge zum Gesetz des Genius epidemicus der Influenza. Ugeskr. for Laeger, 1908, p. 77.

[1] Nastjukoff, Ueber Nährboden aus Eigelb für Bakterienkulturen. Wratsch, 1893, Nr. 33/34.

[2] — Zur Aetiologie und klin. Bakteriologie der Influenza. Inaug.-Diss. Petersburg (russisch); Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.

Nauwerck, Influenza und Encephalitis. Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 25.

zur Nedden, Die Influenzabacillenconjunctivitis. Klinische Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 38, u. 41.

— Ergebnisse der allgem. Path. und path. Anat. von Lubarsch-Ostertag, X. Jahrg., Ergänzungsband.

Neisser, E., Vortrag im Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg, Sitzung vom 11. XII. 1893. Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 4.

Neisser, M., Ueber die Symbiose des Influenzabacillus. Deutsche med. Wochenschrift, 1903.

Nobécourt, P., & Paisseau, G., Du rôle du bacille de Pfeiffer dans la grippe au cours d'une épidémie hospitalière (décembre 1904 — mars 1905). Arch. gén. de méd., 1905.

Odaira, Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinophilen Bacillen mit besonderer Berücksichtigung des Bordetschen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, 1911.

Onorato, R., Der Widerstand des Influenzabacillus gegen physische und chemische Mittel. Ebenda, Bd. 31, 1902.

Ortner, Die Influenza seit der letzten Pandemie. In E. v. Leyden & F. Klemperer: Die Deutsche Klinik, 1902.

Oudard, Epidémie de fièvre à bord de l'Alger. Arch. de méd. nav., 1908.

Pacchioni, D., Alcuni casi di sierositi purulente determinate del bacillo di Pfeiffer. Scritti medici pubbl. in onore di C. Bozzolo, Torino 1904.

Paltauf, Wien. klin. Wochenschr., 1899.

Paranhos, Ein neuer hämophiler Bacillus, gefunden bei einem Falle von Meningitis spinalis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 1909.

Parsons, The epidemiology of Influenza. Brit. med. journ., 1905.

Perez, Die Influenza in chirurgischer Beziehung. II. Mitteilung. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 64, 1902.

Peucker, Ueber einen Fall von durch Influenzabacillen erzeugter Meningitis bei einem 5 Monate alten Kinde. Prag. med. Wochenschr., 1901.

[1] Pfeiffer, R., Vorläufige Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Dtsch. med. Wochenschr., 1892, Nr. 2.

[2] — Die Aetiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 13, 1892.

[1] Pfeiffer, R., & Beck, M., Weitere Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 21.

[2] — — Dr. Bruschettini und der Influenzabacillus. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 34.

[1] Pfuhl, A., Bakteriologische Befunde bei schweren Erkrankungen des Zentralnervensystems im Verlaufe der Influenza. Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 39.

[2] — Beobachtungen über Influenza. Deutsche milit.-ärztl. Wochenschr., 1895.

[3] — Drei neue Fälle von „Gehirninfluenza". Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 26, 1897.

[4] — Kasuist. zu den Beziehungen zwischen Influenza und Zentralnervensystem. E. v. Leyden-Festschrift, Bd. 2, 1902.

Pfuhl & Walter, Weiteres über das Vorkommen von Influenzabacillen im Zentralnervensystem. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 6 und 7.

Pianori, Miocardite da influenza. Gazz. d. ospedal. e delle cliniche, 1907.

Pick, Friedel, Ueber Influenza. Verhandl. des 22. Kongr. für innere Medizin, Wiesbaden 1905.

Pielicke, Bakteriologische Untersuchungen in der Influenzaepidemie 1893/94. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 23.

Polanski, Pathologische Veränderungen und Komplikationen in Nase, Rachen, Kehlkopf und Gehörorgan bei Influenza. Gazeta lekarska, 1907; Jahresber. von Virchow und Hirsch, 1907.

Pollack, R., Bakteriologische Befunde bei eitrigen Bronchitiden. Wien. klin. Wochenschr., **1908**.

Porrini, G., Untersuchungen über die mit dem Influenzabacillus erzeugte Endocarditis. Virch. Arch., Bd. 204, **1911**.

Possek, R., Eine Influenzaconjunctivitis. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 10.

Prašek & Zatelli, Beitrag zur Kenntnis der durch tierpathogene Bacillen der Influenzagruppe hervorgerufenen eitrigen Meningitis. (Méning. cérebr.-spin. septic. Cohen.) Wien. klin. Wochenschr., **1911**.

Přibram, Beiträge zur Kenntnis der Influenza. Prag. med. Wochenschr., **1894**.

Rackford, New York med. news, 15. März **1903**.

Reichskolonialamt, Medizinalbericht über die Deutschen Schutzgebiete: Deutsch-Ostafrika, Kamerun, Togo, Deutsch-Südwestafrika, Neuguinea, Karolinen-, Marschall-Inseln und Samoa für das Jahr 1905/06. Berlin, Mittler & Sohn, **1907**.

Renvers, Das Auftreten der Influenza in Berlin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**.

Rhea, Lawrence, Cerebrospinalmeningitis due to the bacillus influenzae. Arch. of intern. med., Vol. 8, **1911**.

Ribbert, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 4.

Ricciardi, Sulla vitalità del bacillo dell'influenza negli espettorati umida. Giorn. intern. de scienze med., Anno 26, **1904**.

Richard & Gurd, Bronchiektasis with bacillus influenzae. Montreal med. journ., **1907**.

Richter, Zur Aetiologie der Influenza. Wien. klin. Wochenschr., **1894**.

Riemer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37, **1904**.

Ritchie, On meningitis associated with an influenza-like bacillus. Journ. of path. and bact., Vol. 14, **1911**.

Rose, Carl, Eine influenzaähnliche Diplokokkenepidemie. Münch. med. Wochenschrift, **1909**, S. 2257.

Rosenhauch, Ueber einige Influenzainfektionen des Sehorgans. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 2, **1908**.

[1] Rosenthal, Recherches sur quelques cas de broncho-pneumonie aigue. Thèse de Paris **1900**.

[2] — Saprophytisme du coccobacille de Pfeiffer. Soc. de Biol., 28. Nov. **1903**.

Rostowzew, Ueber die epidemische Natur der Perityphlitis und deren Beziehungen zu Influenza und anderen Infektionskrankheiten. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., Bd. 15, **1906**.

[1] Ruhemann, Die Influenza in dem Winter 1889/90. Leipzig, Thieme, **1891**.

[2] — Ueber chirurgische Komplikationen der Influenza. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., Bd. 5, **1902**.

[3] — Die endemische Influenza. Berlin und Wien, **1904**.

[4] — Die endemische (sporadische) Influenza in epidemiologischer, klinischer und bakteriologischer Bedeutung. Wien. Klinik, Bd. 30, **1904**.

[5] — Beziehungen des Sonnenscheins zu der Saisonepidemie des Winters 1904/05. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.

[6] — Zur epidemiologischen Bedeutung der Influenzabacillen. Ebenda, **1907**, S. 1173.

Ruppert, Ueber Hirnabszesse nach Influenza. Münch. med. Wochenschr., **1905**, S. 1268.

Ruyher, Lungengangrän und Influenza. Ebenda, **1895**, Nr. 9 und 10.

Saathoff, Influenzasepsis. Münch. med. Wochenschr., **1901**.

[1] Sacquépée, Evolution bactériologique d'un épidémie de grippe. Arch. de méd. exp. et d'anat. path., T. 13, **1901**.

[2] — Influenzasepsis und exper. Influenzabacillenseptikämie. Ibid., **1907**, p. 2220.

Savini, E., & Savini-Castano, Th., Zur Züchtung des Influenzabacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60.

Scheff, Handbuch für Zahnheilk., 3. Aufl., **1909/10**. Kapitel: Helly, Bakteriologie der Mundhöhle.

[1] Scheller, R., Ueber die Verbreitung der Influenzabacillen, eine epidemiologische Studie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 50, **1909**.

[2] — Zur Epidemiologie der Influenza. Vortrag, gehalten in der med. Sektion der schles. Gesellschaft für vaterländische Kultur. Berl. klin. Wochenschr., **1909**.

[3] — Kritische Studien zur Frage der hämoglobinophilen Bakterien. Vortrag auf dem Kongreß des Royal Institute of public health, Berlin, 25.—28. Juli 1912. Deutsche med. Wochenschr., **1912**.

SCHEIBE, Influenzabacillen im Eiter bei Otitis. Münch. med. Wochenschr., 1892.
SCHLAGENHAUFER, Ein Fall von Influenzaendocarditis der Aortaklappe und des offenen Ductus Botalli. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22, **1901**.
v. SCHRÖTTER, H., Rhino-laryngologische Mitteilungen. Monatsschr. f. Ohrenheilk., Bd. 35, **1903**.
SCHULTES, Ueber Influenza, Appendizitis und ihre Beziehungen zueinander. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 42.
SIMON, Méningite à bacille de Pfeiffer. Soc. anat. de Paris, 18. April **1902**.
SLATINEANU, L'endotoxin du cocco-bacille de Pfeiffer. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 41, 185.
SLAWYK, Ein Fall von Allgemeininfektion nach Influenza. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899.
SLEVOGT, I. HADRIAN, Prolusio qua die Galanteriekrankheit oder Modefieber delineatur, Jena **1712** (zitiert von M. BECK).
SMITH, FR. J., The influenza bacillus as a cause of fatal endocarditis after eight years. Lancet, **1908**, Vol. 174.
SPÄT, W., Ueber einen Fall von Influenzabacillenpyämie. Berl. klin. Wochenschrift, **1907**.
[1] SPENGLER, Ueber Lungentuberkulose und bei ihr vorkommende Mischinfektionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, **1899**.
[2] — Ueber die Aetiologie des Keuchhustens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
STECKL, Zur Pathologie und Therapie der Influenza. 74. Versammlung Deutsch. Naturforscher und Aerzte in Karlsbad vom 21.—27. September **1902**.
STICKER, G., Zur historischen Biologie des Erregers der pandemischen Influenza. Gießen, A. Töpelmann, **1912**.
STILES, Influenza; its diagnosis from a morphological standpoint in stained specimens of sputum. Med. rec., Vol. 73, **1908**.
STOICESCU & BACALOGLU, Ueber pulmonale Tuberkulose vortäuschende Influenza. Spitalul, **1904**, Nr. 17/18.
STOLKIND, Beitrag zur Kasuistik der gleichzeitigen Erkrankung an Influenza und Abdominaltyphus. Centralbl. f. inn. Med., 24. Jahrg., **1903**.
v. STRÜMPELL, Münch. med. Wochenschr., **1890**.
STSCHEGOLEFF, Ueber klinische und bakter. Besonderheiten der Influenzaepidemie in Moskau 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40.
STURROCK, Notes of an epidemic of influenza occurring in the Midlothian and Publes asylum. Brit. med. journ., **1905**.
SÜSSWEIN, Die Influenza bei Masern. Wien. klin. Wochenschr., **1901**.
SYDENHAM, The epidemic coughs of the year 1675, with the Pleuresy and Peripneumonie, that supervened. The Works of Thomas Sydenham.
TÉDENAL, Abcès du foie consécutifos à la grippe. Ref. Baumgartens Jahrb., **1903**.
TEDESCO, FR., Bericht über die Influenzauntersuchungen an der Prosektur des k. k. Kaiser Franz Joseph-Spitales in den letzten 10 Jahren (1896—1906). Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, **1907**.
TEISSIER, L'influenza en 1889/90 en Russie. Rapport de Mission, Paris **1891**.
THALHIMER, Report of a case of puerperal infection with isolation from the uterus of B. influenzae and a new methode for making blood-agar for its cultivation. Bull. of the John Hopkins hosp., **1911**.
THOMPSON, TH., Annals of influenza or epidemic catarrhal fever in Great Britain from 1510 to 1837. London **1852**.
TODD, FRANK, C., Infection with Morax-Axenfeld diplobacillus. Ophth. rec., Vol. 17, **1908**.
TRAILESCU, Ein Fall von Meningitis, veranlaßt durch den Pfeifferschen Bacillus. Spitalul Bucarest, Anne 21, **1902**.
TREITEL, Ueber Influenza-Pharyngitis und -Laryngitis. Arch. f. Laryng. u. Rhin., Bd. 13.
TROUILLET & ESPRIT, Méningo-encéphalopathie de nature grippale. Sem. méd., **1895**, Nr. 21.
TRUMPP, J., Influenza? Münch. med. Wochenschr., **1911**.
TSCHIRKOWSKI, Der Influenzabacillus Pfeifferi in der Pathologie einiger Augenerkrankungen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Oktober **1911**.
TSCHISTOWITSCH, N., Aetiologie der fibrinösen Pneumonie. Russky Wratsch, **1910**.
TUNNICLIFF, R., & DAVIS, D. J., Spontaneous phagocytosis of fusiform bacilli and influenza bacilli. Journ. of inf. dis., Vol. 4, **1908**.
TURNER, A. L., & LEWIS, C. J., A further study etc. Edinbourgh med. journ., **1910**.

Unna, Der hämophile Pfeiffersche Bacillus (Influenzabacillus) als Erreger intraokulärer Eiterungen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1907 (Beilageheft).
Vagedes, Untersuchungen über das Auftreten spezifischer Agglutination im Blutserum von Influenzakranken und Rekonvaleszenten. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., 1903.
Verdier, Rapport sur une épidémie au Labé. Ann. d'hyg. et méd. col., T. 8, 1904.
Voges, Beobachtungen und Untersuchungen über Influenza und den Erreger dieser Krankheit. Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 38.
Washbourn & Eyre, Unrecognized influenza. Brit. med. journ., 1896, Vol. 2.
[1] Wassermann, Ueber differentielle Diagnostik von entzündlichen Lungenaffektionen. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 47.
[2] — Einige Beiträge zur Pathologie der Influenza. Ebenda, 1900, Nr. 28.
Weichselbaum, Beiträge zur Aetiologie und path. Anatomie der Influenza. Wien. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 32 und 33.
Weil, J., Influenzabacillen als Eitererreger. Wien. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 48.
Weisbach, Ueber einen Fall von komatöser Form der Influenza mit Ikterus und tödlichem Verlauf. Jahrb. d. Wien. Krankenanstalten, 1896.
Whitla, Pneumonia. Dublin med. journ., 1899.
Widowitz, Ueber wiederholte Erkrankungen an Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschr., 1909.
Wörner, Eine lokale Epidemie von Influenza typhosa. Münch. med. Wochenschrift, 1894, Nr. 7—9.
Wohlwill, Ueber Influenzabefunde im Bronchialbaume. Münch. med. Wochenschrift, 1908, S. 328.
Woldert, An original investigation of an epidemic of grippe. Medical record, London 1907.
[1] Wollstein, M., The Influenza bacillus in inflammations of the respiratory tract in infants. Journ. of exper. med., 1906, p. 681.
[2] — Journ. of exper. med., Vol. 13, 1911.
Wolff, A., Ueber einen beim Tiere gefundenen influenzaähnlichen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 33, 1903.
Wutzdorff, Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reiche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 9, 1894.
[1] Wynekoop, A further study of the influenza bacillus. Journ. of the Amer. med. assoc., 1903.
[2] — Concerning the bacteriology of influenza. Chicago med. recorder, May 1903.

Literatur zu C. Keuchhusten.

(Ausführliche Literaturangaben siehe G. Sticker, Der Keuchhusten. Wien und Leipzig, A. Hölder, 1911.)

Afanassieff, Aetiologie und klinische Bakteriologie des Keuchhustens. St. Petersburger med. Wochenschr., 1887.
[1] Arnheim, Beitrag zur Bakteriologie des Keuchhustens. Berl. klin. Wochenschrift, 1900.
[2] — Keuchhustenuntersuchungen. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 50, 1908.
[3] — Ueber den gegenwärtigen Stand der Keuchhustenfrage. Berl. klin. Wochenschrift, 1908.
Behla, Zur Aetiologie der tussis convulsiva. Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Bluth, Kurorte als Infektionsquellen für Keuchhusten. Med. Klinik, 1907.
[1] Bordet, J., & Gengou, O., Le microbe de la coqueluche. Ann. inst. Pasteur, T. 20, 1906.
[2] — — Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche. Ibid., 1907.
[3] — — Le microbe de la coqueluche. Reponse à l'article précédent de M. Reyher. Ibid., 1907.
[4] — Le diagnostic de la coqueluche fruste par la méthode de la fixation d'alexine. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, 1911.
[5] — — L'endotoxine coquelucheuse. Journ. méd. de Bruxelles, 1908 und Ann. de l'inst. Pasteur, 1909.
Buttermilch, Ueber den Erreger des Keuchhustens. Berl. klin. Wochenschr., 1899.
Casagrandi, Sull' etiologia della tosse convulsifa. Il policlinico, 1906.
Cavasse, Sur le coqueluche. Thèse de Paris, 1899.

CORSINI, Sull' etiologia della pertosse. Gazz. d'ospedal., 1904.
CZAPLEWSKI, E., & HENSEL, R., Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 22, 24, 26; und Deutsche med. Wochenschr., 1897.
CZERNY, A., Zur Therapie des Keuchhustens. Therap. Monatsh., 22. Jahrg., 1908.
DAVIS, D. J., The bacteriology of whooping-cough. Journ. of inf. dis., 1906.
[1] DEICHLER, Ueber Pathogenese und Therapie des Keuchhustens. Deutsche Medizinalzeitung, 1886.
[2] — Zeitschr. f. wiss. Zoologie, Bd. 43, 1886; Bd. 47, 1887 und Bd. 48, 1889.
DELCOURT, Le diagnostic de la coqueluche fruste par la réaction de Bordet-Gengou. Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris, 1910.
DÖRNBERGER, Prophylaxe des Keuchhustens. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1906.
ELMASSIAN, Note sur un bacille des voies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer. Ann. de l'inst. Pasteur, 1899.
FINIZIO, Der Bordet-Gengousche Bacillus in der Aetiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 3, 1911.
FLÜGGE, Ueber Luftinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25, 1897.
FRÄNKEL, C., Untersuchungen über das Entstehen des Keuchhustens. Münch. med. Wochenschr., 1908.
GERASSIMOWICZ, Zur Epidemiologie des Keuchhustens. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 270.
GRANDY, Whooping cough from the point of vieuw of public health. Journ. of Amer. assoc., 1909.
INABA, I., Ueber den Bordet-Gengouschen Keuchhustenbacillus, bes. Uebertragungsversuche auf Tiere. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 4, 1912.
JEHLE, Influenzabacillen bei Keuchhusten. Zeitschr. f. Heilk., 1903.
JOCHMANN, G., Zur Aetiologie des Keuchhustens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1902.
JOCHMANN & KRAUSE, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, Bd. 44, 1903.
JOCHMANN & MOLTRECHT, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1903.
[1] KLIMENKO, Zur Frage über den Keuchhustenerreger von Bordet & Gengou. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 40, 1907.
[2] — Ueber das Keuchhustenstäbchen von Bordet & Gengou. Vorläufige Mitteilung. Ebenda, Bd. 46, 1908.
[3] — Zur Aetiologie des Keuchhustens. Deutsche med. Wochenschr., 1908.
[4] — Die Aetiologie des Keuchhustens. Experimenteller Keuchhusten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, 1908.
[5] — Morphologie und Biologie des Keuchhustenbacillus. Ebenda, Bd. 50, 1910
KOPLIK, Ueber Keuchhusten. Arch. of ped., Vol. 10, 1893; Brit. med. journ., 1897; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 22, 1898.
KURLOFF, Die Parasiten des Keuchhustens. Wratsch, 1896; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 19, 1897; Centralbl. f. innere Med., Bd. 18, 1898.
LETZERICH, Zur Kenntnis des Keuchhustens. Virchows Arch., Bd. 49, 1870; Bd. 57, 1873; Bd. 60, 1874.
LEURIAUX, L'agent pathogène de la coqueluche etc. La semaine méd., 1902.
LUZZATTO, Zur Aetiologie des Keuchhustens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
MACEWEN, H. A., Die Uebertragung des Keuchhustens auf das Tier. Brit. med. journ., 1908.
MEIER, G., Die Anwendung der Komplementbindungsmethode bei Keuchhusten. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
MENSCHIKOW, W., Ueber den Erreger des Keuchhustens. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1910, und Weichhardts Jahrb. d. Immunitätsf., 1910.
MÜLLER, E., Zur Ansteckungsgefahr und Therapie des Keuchhustens. Therap. Monatshefte, 1909.
NEISSER, M., Ueber Keuchhusten. Aerztl. Verein Frankfurt a. M., 19. Okt. 1908.
NEISSER, M., & MARKS, L. H., Ueber die größere Lebensgefährdung des weibl. Geschlechts durch den Keuchhusten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 1908.
ODAIRA, Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinophilen Bacillen mit besonderer Berücksichtigung des Bordetschen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, 1911.
ÖSTERLEN, F., Handbuch der medizinischen Statistik, 2. Ausg., Tübingen 1874.

Reyher, Zur Aetiologie und Pathologie des Keuchhustens. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 58, **1904**; Charit.-Ann., Bd. 29, **1905**; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37, **1906**; Ann. de l'inst. Pasteur, **1907**.
Ritter, Ueber den Keuchhusten. Berl. klin. Wochenschr., **1892** u. **1896**.
Scheller, R. Kritische Studien zur Frage der hämoglobinophilen Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
Seiffert, Ueber den Bordetschen Bacillus. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 131.
Sleeswijk, Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
Soulima, Contribution à l'étude de l'étiol. de la coqueluche. Compt. rend. soc. Biol., **1907**.
Spengler, Bakteriol. Untersuchungen bei Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschrift, **1897**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 29 u. 30, **1901**.
Stamm, C., Zur Prophylaxe des Keuchhustens. Münch. med. Wochenschr., **1902**.
Sticker, G., Der Keuchhusten. Wien und Leipzig, Hölder, **1911**.
Toeplitz, Fritz, Pathologie und Therapie der Pertussis. Wien **1910**.
Vincenzi. L., Zur Aetiologie des Keuchhustens. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 40; Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, H. 7, **1902**.
Wagner, New York med. News, **1899**.
Weill & Péhu, Prophylaxie et traitement de la coqueluche. Sem. méd., **1901**.
Welde, Beitrag zur Aetiologie des Keuchhustens. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 10, **1911**.
Wollstein, M., The Bordet-Gengou-Bacillus etc. Journ. of exper. med., **1905**.
Zusch, Bakteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Münch. med. Wochenschrift, **1898**.

Sachregister.

A.

Aale, Verhalten gegen Tuberkulbacillen 766, gegen Leprabacillen 823.
Abdominalblastomykose 180.
Abdominaltuberkulose, Tuberkulindiagnose 569.
Abkapslung tuberkulöser Herde durch Tuberkulinbehandlung 602.
Abszesse bei Aktinomykose 327, 332; durch Bac. Ducrey 1222, 1226; durch Bac. fusiformis 1007, 1008; durch Influenzabacillus 1276; durch Bac. pyocyaneus 1207; durch Cladothrix 334, 381; bei Sporotrichose 243, 244; bei Tuberkulose 485, 486, 488.
Abwässer, Resistenz der Tuberkelbacillen in 447.
Abwehrvorrichtungen des Organismus gegen Tuberkelbacillen 691.
Aceton bei Tuberkelbacillenanreicherung 411.
Achorion gallinae Schütz 81.
— Quinckeanum 78
— Schoenleinii 72, s. auch „Favuspilz“
— violaceum 80
Achselhöhle, Bac. pyocyaneus in 1186.
Achyla prolifera 16.
Acremonium Potronii 19, 213.
Actinomyces, allgem. Morphologie 303; allgem. Biologie 312; Fadenbildung 307, 309; Färbemethoden 304, 307, 308; Keulenbildung 306; Pathogenität 316; Resistenz 316; Systemstellung 301; Verbreitung im Gewebe 318.
— asteroides 334; aurantiacus 372; bicolor 274, 363; bovis 371; canis 373; Eppinger 371; farcinicus 364, 372; invulnerabilis 302; violaceus 372.
Affe, Empfänglichkeit für: Diphtheriebac. 959, 961; Influenzabac. 1274; Keuchhustenbac. 1307; Lepra 823, 826, 829; Streptobacillus Ducrey 1232; Tuberkelbacillen 674, Typ. human. 464, 465, Typ. bovin. 455, 456; Typ. gallin. 469.
— Tuberkulinprobe bei Tuberkulose der 711.
Affe, Tuberkulose-Immunisierungsversuche bei 664.
Afterentzündung, schankröse 1221.
Agar, Wachstum von: Actinomyces 312, 316; Bac. pyocyaneus 1187; Cladothrix 296; Diphtheriebacillus 948, 949; Hefepilze 161; Influenzabacillus 1265, 1268; Kaltblütertuberkelbacillen 748, 749, 761; Keuchhustenbacillus 1303; Leptothrix 297; Pseudotuberkelbacillen 777, 782, 783, 785; Rhinosklerombacillus 1245, 1246; Rotzbacillus 1086; Soorpilz 49; Streptothrix Madurae 277, 293, 369, 370; anderen Streptotricheen 293—296, 363; Tuberkelbacillen 421, 423.
Agglutination bei: Aktinomykose 329; Bac. pyocyaneus 1212; Influenza 1295; Keuchhusten 1310; Lepra 838; Pseudotuberkulose 780; Rhinosklerom 1250; Rotz 1145, 1151; Soorpilzen 53, 59, 61, 62; Sporotrichose 236, 249; Streptobacillus Ducrey 1234; Tuberkulose 676, 678, 680, 681, 685.
Agglutinine, Auftreten spezifischer bei Tuberkulinbehandlung 605.
Airol, Anwendung bei Lepra 911.
Aknekeloid, Sproßpilze bei 194.
Aktinobacillose 276, 302, 362.
Aktinomykose, Diagnose 303, 328; Epidemiologie 319, 324; Geschichtliches 301; Grenzfälle gegen Streptotrichose 278; natürliche Infektion bei Mensch und Tier 318; Inkubationsdauer 328; Kontagiosität 323; Pathogenese vom ätiol. Standpunkt 326; pathol.-anat. Veränderungen beim Mensch 328, beim Rind 335, beim Schwein 346, beim Pferd 347, beim Esel 348, bei anderen Tieren 349; Prophylaxe 353; Spontanheilungen 333, 354; Therapie 354; im Anschluß an Maul- u. Klauenseuche 319, 325; Tuberkulinreaktionen bei 559, 717.
Aktinomycesdrusen 303, 310.
Alaun, Wirkung auf Rotzbacillen 1095.

Albumose, Byla für Tuberkelbac.-Nährböden 428.
Aldehyde als Beizen bei Tuberkelbac.-Färbung 397.
Algenpilze 1.
Alkalialbuminatagar, Wachstum der Diphtheriebacillen 949.
Alkalien, Wirkung auf: Diphtheriegift 969; Soorpilze 55.
Alkalifestigkeit der Leprabacillen 811; der Tuberkelbacillen 398.
Alkohol, Verwendung bei Herstellung von Diphtheriegift 965; von v. Behrings Tuberkulosevaccins 617.
— Wirkung auf: Diphtheriebacillen 954, Influenzabacillen 1274; Tuberkelbacillen 449, 741; Tuberkulin 553.
Alkoholfestigkeit der Leprabacillen 812; der Tuberkelbacillen 397.
Alkoholismus, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 530.
Allergie bei: Lepra 892; Trichophytie 115; Tuberkulinreaktion 614.
Allgemeininfektion durch Bac. pyocyaneus 1205, 1207, 1209; Diphtheriebacillen 975; Favuspilz 67, 77; Influenzabacillen 1283; Soorpilz 57.
Altersdisposition für Tuberkulose 534.
Alttuberkulin, Darstellung 440, 451; chem. Natur 552; Wertbestimmung 555; Dosierung 586; therap. Anwendung 597, bei Haustieren 703.
Alveolarpyorrhöe, Pyocyanase bei 1200.
Ambulatorische Tuberkulinbehandlung 589, 592, 593, 596.
Amidon, Verhalten des Sporotrichum gegen 241.
Ammoniumoleat, Wirkung auf Tuberkelbacillen 670, 740.
Ammoniumsulfat, Fällung von Diphtheriegift durch 965.
Anaëroxydase im Tuberkelbacillus 436.
Analfisteln, Tuberkulintherapie bei tuberkulösen 598.
Analreaktion auf Tuberkulin 584.
Anämie als Dispositionsmoment für Tuberkulose 532.
Anaphylaxie bei: Diphtherieserumbehandlung 1045, 1050; Rotz 1169; Sporotrichose 236; Tuberkulose 612, 686, 692.
— Beziehung zur Tuberkulinreaktion 612, 614.
s. auch „Ueberempfindlichkeit“.
Angina durch Influenzabacillen 1281; durch Soorpilze 55, 170; durch Streptothrixpilze 290.
— Wirkung der Pyocyanase bei 1200.
— Vincenti 1003.
Anilinöl als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.
Anilinsafranin-Jodmethode der Färbung von Leprabacillen 809.
Anreicherungsverfahren für Tuberkelbacillen 409.
Ansteckungsfähigkeit s. „Kontaktinfektion“.
Anstrengungen, Bedeutung für Tuberkulosedisposition 530.
Antagonismus des Bac. pyocyaneus 1196.
Antheridium der Hyphenpilze 10.
Anthrakose 497, 498; experimentelle 492.
Antiformin, Anwendung bei: Tuberkelbacillennachweis im Sputum 411; in Schnitten 418; Feststellung von Tuberkulinerfolgen 588, 599; Gewinnung von Tuberkelbacillen-Reinkulturen aus Sputum 421; Kombination mit Ligroinverfahren 411; Wirkung auf Leprabacillen 809, 812, 906; auf Pilze 12.
Antikörper, spezifische bei Tuberkulose und Tuberkulinbehandlung 604, 677, 681, 684, 685.
Antikutine, Bedeutung bei Tuberkulose und Tuberkulinbehandlung 609, 687, 689.
Antileprol bei Lepratherapie 912.
Antilope, Erkrankung an Rotz 1107; an Tuberkulose 465.
Antiphymatol 737.
Antiseptika s. „Desinfektionsmittel“.
Antitoxine des Bac. pyocyaneus 1210; im Diphtherieserum 1028; im Rotzserum 1118; im Tuberkuloseserum 681.
Antitulase 677.
Apfelabkochung, Wachstum von Tuberkelbacillen in 426.
Apomorphin, Wirkung bei Soor 55.
Appendicitis durch Aktinomyces 331, 333; durch Influenzabacillen 1283.
Arachinsäure im Tuberkelbacillus 432.
Arbeitsstätten, Tuberkuloseübertragung in 504, 518, 534.
Argentum colloidale, Wirkung bei Rotz 1137.
Armee, Tuberkulosemorbidität in der deutschen 530.
Armenhäuser, Abnahme der Tuberkulosemortalität 535.
Armut, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 530, 533.
Arsenpräparate, Anwendung bei Lepra 911.
Arsentuberkulin nach Benario 626.
Arthropathien bei Lepra 870.
Arthropoden, Lepraübertragung durch 854.
Aerzte, Tuberkulosemorbidität 534.
Asche des Tuberkelbacillus 430.

Ascitesagar, Wachstum des: Bac. fusiformis 1006; Influenzabacillus 1271; Keuchhustenbacillus 1303.
Ascladium-Fruktifikation bei Hyphenpilzen 7.
Ascolisches Schichtungsverfahren bei Rotz 1157.
Ascomyceten 1, 8; Bezieh. zu den Hefen 158.
Ascosporen der Hyphenpilze 7.
Askenbildung der Hyphenpilze 8.
Asparagin als Nährbodenzusatz für Tuberkelbacillen 426, 427.
Asparagin-Tuberkulin 593.
Aspergillus flavus 29.
— fumigatus 21, 28.
— glaucus, herbariorum, nidulans, repens 28.
— niger 29.
Aspergillusmykosen 32.
Atmungsgeräusche, Veränderung bei Tuberkulinbehandlung 602.
Atoxyl, Anwendung bei Lepra 911.
Auge, Erkrankung bei bzw. durch: Hefen 178; Lepra 868, 870, 881; Rotz 1076, 1102; Sporotrichum 244; Tuberkulose 570 (Tuberkulintherapie 586, 590, 593, 598); Schädigung durch conjunctivale Tuberkulinanwendung 583.
Augenkammer, experim. Tuberkuloseinfektion 490.
Augenlider, Sporotrichose 244.
Augenmuskellähmungen bei Diphtherie 939.
Augenprobe s. „Conjunctivalreaktion".
Aussatz s. „Lepra".
Ausscheidung der Diphtheriebacillen 977; Leprabacillen 850; Rotzbacillen 1105.
Außenwelt, Haltbarkeit und Vermehrung der Tuberkelbacillen in der 444.
Auswurf s. „Sputum".
Autodigestion des Sputums bei Tuberkelbacillennachweis 410.
Autolyse bei Bac. pyocyaneus 1193.
Autopsiebefunde s. „Obduktionsbefunde".
Autotuberkuline 631.
Azygosporen bei Hyphenpilzen 10.

B.

Babès-Ernstsche Körperchen im Diphtheriebacillus 941, 943; Leprabacillus 807; s. auch „Körnchen".
Bacillen, primitive Marmoreks 682.
Bacillenemulsion Neutuberkulin Koch 443; Herstellung 591; therapeutische Verwendung 589, 591; sensibilisierte 679.
Bacillenträger bei Diphtherie 977, 979, 984; bei Influenza 1285; bei Keuchhusten 1309; bei Lepra 853.
Bacilli degrassati Maraglianos 680.
Bacillus aërogenes capsulatus, Beziehg. zum Rhinosklerombacillus 1253.
— diphtheriae s. „Diphtheriebacillus".
— Ducrey s. „Streptobacillus Ducrey".
— fasciculatus 289.
— fusiformis 1003; Morphologie 1004; Färbung und kulturelles Verhalten 1005; Tierpathogenität 1006; Fundstellen 1007; Nachweis 1008; als Mischinfektionserreger 1009; Symbiose mit Spirochäten 1004.
— haemoglobinophilus canis, Bezieh. zum Influenzabacillus 1298.
— hastilis s. „Bac. fusiformis".
— Koch-Weeks, Beziehungen zum Influenzabacillus 1296.
— leprae s. „Leprabacillus".
— meningitidis cerebrospinalis septicaemicae Cohen, Beziehungen zum Influenzabacillus 1297.
— opaleagliaceus 781.
— pertussis Eppendorf, Beziehungen zum Influenzabacillus 1297, 1300; s. auch „Keuchhustenbacillus".
— pneumoniae Friedländer, Beziehungen zum Rhinosklerombacillus 1248, 1250, 1253; als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
— pseudotuberculosis hominis 782; murium 782; ovis 784; rodentium 776; similis 781.
— pyocyaneus 1185; Agglutination 1212; Antagonismus 1196; Farbstoffbildung 1188; Färbbarkeit 1186; Fermentwirkungen 1191; Geißelbildung 1187; Geschichtliches 1185; Hämolysinbildung 1194; Immunität gegen 1209; kulturelles Verhalten 1187; Morphologie 1186; Pathogenität für den Menschen 1204, für Tiere 1201; Resistenz 1186; Säureagglutination 1214; Toxinbildung 1201; Vorkommen 1186; als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
— der Rattenlepra 821.
— tuberculosis s. „Tuberkelbacillus".
— tuberculosis avium s. „Hühnertuberkulosebacillen".
— tuberculosis piscium s. „Kaltblütertuberkelbacillus".
Bakteriämie bei Phthisikern 488.
Bakterien, säurefeste saprophytische 470.
Bakterienproteine, fiebererregende Wirkung 558.
Bakteriolysine, spezifische gegen Tuberkelbacillen 665, 676, 681.
Bakteriotropine, spezifische bei Tuberkulinbehandlung 607.
Balanitis erosiva, fusiforme Bacillen bei 1008.

Bangsches Tilgungsverfahren bei Rindertuberkulose 705.
Bär, Erkrankung an Aktinomykose 350; an Rotz 1108; an Tuberkulose 465.
Barbierstuben, Trichophytieübertragung in 83, 119.
Barttrichophytie 86, 93, 96, 107; Diagnose 117.
Basedowsche Krankheit, Tuberkulintherapie bei 596.
Basidien der Hyphenpilze 7.
Basidiomyceten 1, 18.
Bauchfellaktinomykose 332, 339.
Bauchfelltuberkulose 457, 490; Tuberkulindiagnose 569; Tuberkulintherapie 597.
Beckscher Tuberkelbacillennährboden 428.
Behandlung, anaphylaktisierende bei Tuberkulose 694.
v. Behrings Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose 721.
Belichtung s. „Licht".
Benzoylchlorid als Lösungsmittel für Tuberkelbacillen 630.
Bergamottöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Berufe, Disposition für Tuberkulose 529, 534, 535.
Beschneidungstuberkulose 499.
Betten als Infektionsquelle für Tuberkulose 504.
Beweglichkeit bei Kaltblütertuberkelbacillen 749; Leprabacillen 806; Rotzbacillen 1080.
Biederts Tuberkelbacillen-Anreicherungsverfahren 409.
Bierwürze als Nährboden für Pilze 13; für Hefen 161.
Bindegewebsproliferation in tuberkulösen Herden nach Tuberkulinbehandlung 600, 601.
Biuretreaktion, Verhalten des Tuberkulins 553, 554.
Blase, Erkrankung an Aktinomykose 346; an Soor 57.
Blasentuberkulose, Tuberkulindiagnose 569; Tuberkulintherapie 591, 592, 597.
Blastomyceten s. „Sproßpilze".
Blastomykosen 170; der Haut 171; des Zentralnervensystems 178; der inneren Organe 179; bei Säugetieren 186.
Blaufärbung des Eiters durch Bac. pyocyaneus 1185.
Bleiacetat, Wirkung auf Rotzbacillen 1095.
Blinddarmentzündung s. „Appendicitis".
Blindschleichentuberkelbacillen 469, 474, 757, 762, 765; Tuberkuline aus 625; Verwendung zu Tuberkuloseimmunisierungsversuchen 673, 737.
Blut, Veränderungen bei Lepra 884, 888; durch Tuberkulineinwirkung 610.
— Verhalten der Soorpilze im 58; der Tuberkelbacillen 488.
— Vorkommen von: Diphtheriebacillen 975; Eitererregern bei Phthisikern 488; Hefepilzen 171; Influenzabacillen 1182; Keuchhustenbacillen 1307; Leprabacillen 851, 883 (Nachweis 906); Rotzbacillen 1104 (Nachweis 1121); Tuberkelbacillen 499, 500, 501 (Nachweis 412).
Blutegel, Leprabacillen in 856.
Blutgefäßsystem, Veränderungen bei Lepra 883; Wirkungen des Diphtheriegiftes 970.
Blut-Nährböden für: Diphtheriebacillen 950; Influenzabacillen 1265, 1266, 1269; Keuchhustenbacillen 1303; Sporotrichumpilze 241; Streptobacillus Ducrey 1228.
Blutserum, Wachstum des Actinomyces 312, 316.
Bluttransfusion bei Tuberkulosebehandlung 675.
Blutungen als Kontraindikation der Tuberkulinbehandlung 595, 596.
Boden s. „Erde".
Borax-Methylenblau bei Färbung des Diphtheriebacillus 945; des Leprabacillus 810.
Bor-Fuchsin bei Färbung des Leprabacillus 809, des Tuberkelbacillus 397.
Borsäure, Wirkung auf Influenzabacillen 1273; auf Rotzbacillen 1096, 1097.
Botriomykose der Rinder, Tuberkulinreaktion bei 717.
Botrytis Bassiana 17.
Botrytisfruktifikation bei Hyphenpilzen 7.
Bouillon als Nährboden für: Actinomyces 314; Bac. pseudotubercul. rodentium 777, 778, 786; Bac. pyocyaneus 1188; Cladothrix 296; Diphtheriebacillen 947, 949, 950; Hefepilze 161; Kaltblütertuberkelbacillen 748, 750, 761; Leptothrix 297; Rhinosklerombacillen 1245; Rotzbacillen 1084; Streptotricheen 293—296, 363; Streptothrix Madurae 369, 375; Tuberkelbacillen 424.
Bovotuberkulol Merck für Conjunctivalreaktion bei Rindern 712.
Bovovaccin v. Behrings 617.
Bovovaccination v. Behrings 721; Beurteilung 727; Tuberkulinreaktion nach 693, 710.
Brandpilze 18.
Brom, Wirkung auf Rotzbacillen 1097; auf Tuberkulin 553.
Bronchialdrüsen Tuberkuloseinfektion beim Menschen 501; im Tierexperiment 489.

Bronchien, Erkrankungen bei: Aktinomykose 330; Diphtherie 937; Influenza 1278; Tuberkulose 497; durch Schimmelpilze 31; durch Soorpilze 53; durch Sporotrichum 244.
Bronchopneumonomykosen 31.
Brustbein, Aktinomykose 346.
Brustdrüse, Erkrankung bei Lepra 882; bei Sporotrichose 244.
Bubonen nach Ulcus molle 1222.
Bücher als Infektionsquelle für Tuberkulose 507, 534.
Bufo-Kröten, Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Butter, Häufigkeit des Tuberkelbacillengehaltes 514; Lebensfähigkeit von Tuberkelbacillen in 512.
Butterbacillen, Tuberkuline aus 625.
Buttermilch, Verhalten der Diphtheriebacillen in 955.

C.

Calcium im Tuberkelbacillus 431.
Calciumhypochlorid, Wirkung auf Tuberkelbacillen 741.
Carcinom s. „Karzinom".
Cellulose im Tuberkelbacillus 433, 435, 436.
Cervikaldrüsen, Tuberkuloseinfektion 501.
Cervikalkatarrhe, Anwendung von Pyocyaneusvaccine 1200.
Cerebrospinalflüssigkeit s. „Lumbalflüssigkeit".
Chancre sporotrichotique 243.
Chaulmoograöl als Antigen 837; bei Lepra 907, 912.
Chemie des Leprabacillus 811; des Tuberkelbacillus 430.
Chemikalien, Wirkung auf Influenzabacillen 1273; auf Rotzbacillen 1095, 1114.
— s. auch „Desinfektionsmittel".
Chemotaxis der Tuberkelbacillen-Endotoxine 437.
Chinin bei Lepratherapie 912.
Chinosol, Wirkung auf Soorpilze 55; bei Lepratherapie 912.
Chirurgie, Anwendung der Tuberkulindiagnostik 570; der Tuberkulintherapie 586, 591.
Chitin im Tuberkelbacillus 435.
Chlamydosporenbildung bei Hyphenpilzen 6, 8.
Chlor, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1096, 1097; auf Tuberkelbacillen 669.
Chloral, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Chloralhydrat zur Konservierung von Tuberkulosevaccins 617, 618.
Chlorkalium bei Lepratherapie 912.
Chlorkalk, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Chloroform als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397; Wirkung auf Diphtheriegift 969.
Chlorose als Dispositionsmoment bei Tuberkulose 532.
Choleratoxin, Wirkung auf menschliche Haut 559.
Choleravibrionen, Wirkung der Pyocyanase auf 1198.
Cholesteatome, fusiforme Bacillen in 1009.
Cholesterin im Tuberkelbacillus 432, 434.
Cholin als Lösungsmittel f. Tuberkelbacillen 630, 670.
Chrysoidin bei Färbung der Diphtheriebacillen 944.
Chytridieen 15.
Claviceps 17.
Cladothrix 267, 270; bei Erysipeloid 273.
— asteroides 278, 296, 334.
— canis 274, 363.
— farcinica 296.
— liquefaciens 278.
Cobragiftreaktion bei Leprösen 837.
Cocard-Reaktion bei kutaner Tuberkulinimpfung des Meerschweinchens 559.
Coccobacillus pseudoactinomycosis pleomorphus 267, 275.
Coccothrixform des Leprabacillus 807, 809, 810, 811, 813.
Cochenillerot bei Färbung des Actinomyces 308.
Colpitis, Anwendung von Pyocyaneusvaccine 1200; Leptothrixpilze bei 290.
Comedonen, Leprabacillen in 856.
Conjunctiva, Erkrankung bzw. Vorkommen von: Bac. pyocyaneus 1209; Diphtheriebacillen 937, 959, 975, 989; Leprabacillen 851, 868; Rotzbacillen 1071, 1102; Sporotrichosepilzen 244; Streptobacillus Ducrey 1221; Tuberkelbacillen 489.
— Wirkung des Diphtheriegiftes auf 971.
Conjunctivalreaktion bei Rotz 1138; bei Tuberkulose des Menschen 581; der Tiere 577, 711; Technik 581; Kontraindikationen 583; bei Leprösen 909.
Conjunctivitis, Wirkung der Pyocyanase bei 1200.
Cordyceps 17.
Corynethrix pseudotuberculosis murium 784.
Croup, diphtherischer 936.
Cryptococcus farciminosus 186.
Cutireaktion, spezifische bei Diphtherie 961; bei Lepra 909; bei Rotz 1141; bei Sporotrichose 251; bei Tuberkulose 558, 570.
Cutislepróme 868.

Cyan-Goldverbindungen, Wirkung auf Tuberkelbacillen 450.
Cystitis bei Influenza 1281; bei Soor 57; bei Tuberkulose 569, 591, 592, 597.
Cytoplasma der Pilzzelle 11.

D.

Dacryocystitis durch Bac. pyocyaneus 1209; durch Streptotricheen 271.
Dahlia bei Färbung des Diphtheriebacillus 945; des Leprabacillus 808.
Daphnien, Sproßpilze bei 187.
Darm, Erkrankung bei Aktinomykose 323, 327, 331, 332, 339; bei Lepra 882; bei Rotz 1074, 1101.
Darminhalt s. „Fäces".
Darmkanal, Wirkung des Bac. pyocyaneus im 1205, 1206.
Darmtuberkulose 457, 494; durch bovine Tuberkelbacillen 512, 515; Tuberkulindiagnostik 566; Tuberkulintherapie 594.
Dauerausscheider bei Diphtherie 977, 984; s. auch „Bacillenträger".
Dauerformen des Tuberkelbacillus 403.
Degeneration im Tuberkel 484.
Degenerationsformen des Diphtheriebacillus 940; des Influenzabacillus 1263; des Leprabacillus 806, 807, 808; der Pseudotuberkulosebacillen 777, 782; des Rotzbacillus 1179; des Tuberkelbacillus 404, 405, 406.
Dejekte s. „Faeces".
Dementia paralytica, Wirkung von Pyocyaneusvaccine bei 1199.
Demodex folliculorum als Leprüberträger 855.
Dermatitis blastomycetica 183.
Dermatologie, Anwendung der Tuberkulindiagnostik in der 569.
Dermatomykosen 62; Diagnose 117; Prognose 118; Prophylaxe 119.
Dermoreaktion s. „Kutanreaktion".
Desinfektion, v. Behrings Verdienste um die 1013.
Desinfektionsmittel, Wirkung auf: Bac. pyocyaneus 1186; Diphtheriebacillen 954; Influenzabacillen 1273; Keuchhustenbacillen 1310; Pseudotuberkulosebacillen 786; Rotzbacillen 1095, 1099; Soorpilze 55; Tuberkelbacillen 449.
Deutschland, Abnahme der Tuberkulose in 535.
Deutschmann-Serum 194.
Dextrin in Tuberkelbacillennährböden 428, 429; Verhalten des Sporotrichum gegen 241.
Dhobiekrätze 111.
Diabetes, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 531; als Kontraindikation für Tuberkulindiagnostik 565; für Tuberkulintherapie 595; Befunde von Soorpilzen 53, 57; von Sproßpilzen 170.
Diathese, hämorrhagische, Pyocyanaseanwendung bei 1208.
Dichotomie bei Trichomyceten 267.
Digestionstraktus s. Magendarmkanal".
Diphtherideen bei Lepra 816.
Diphtherie, Geschichtliches 931: Klinik und Pathologie 935; bakt. Diagnose 988; Inkubationsdauer 935; maligne, septische Formen 939, 976; Obduktionsbefunde 939; Mischinfektionen 939; durch Influenzabacillen 1283; durch Soorpilze 56; Bacillenträger und Dauerausscheider 977, 979, 984; Verbreitung 979, 983; Immunität 1011; Immunisierungsmethoden 1017; Vaccinationstherapie 938; Serumtherapie 938 (s. auch „Diphtherieserum"); Wirkung der Pyocyanase bei 938.
— der Haut und Conjunctiva 937.
— der Vulva und des Mittelohrs 938.
Diphtheriebacillus, Entdeckung 933; Morphologie 939; Degenerationsformen 940; Verzweigungen 941; metachromatische Körnchen 941, 943; Färbung 942; kulturelles Verhalten 946; Farbstoffbildung in Kulturen 947; Toxinbildung 943, 964; Endotoxine 972; Tierpathogenität 933, 956; Virulenz 962, bei Keimträgern 978; Fundorte und Schicksale im menschlichen Körper 973, in der Außenwelt 982; Nachweis 988; Resistenz 953; Verbreitungsweise 983; Persistenz im Rachen 977, 981, Vernichtung daselbst 938, 954; als Ammen für den Influenzabacillus 1272; als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487; Wirkung der Pyocyanase auf 1198, 1200.
Diphtherieserum, antitoxisches, Gewinnung in der Praxis 1028; spezifische Wirkung 1039; therapeutische Anwendung 1033, 1044; deren Erfolge 1055; zu Schutzimpfungen 1048; Beziehung des Antitoxingehaltes zur Heil- und Schutzwirkung 1037; Serumkrankheit nach 1046, 1050, 1054; Anwendung bei Lepra 913.
— agglutinierendes und bakterizides 1031.
— antiendotoxisches 973.
Diphtherietoxin, Gewinnung 964; Natur und Resistenz 968; Wirkung auf Versuchstiere 969; Schicksal im Tierkörper 972; Wirkung auf menschliche Haut 559; Bedeutung für Herstellung des Antitoxins 1028.

Diplokokken als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
Discomyces Carougei 213.
— Thibergii 19.
Diskomykose 19.
Disposition bei Lepra 842, 856, 859; Vererbung 864.
— bei Tuberkulose 525; hereditäre 527; erworbene 529.
Doppelfärbungen von: Actinomycesdrusen 308; Bac. fusiformis 1005; Diphtheriebacillen 942; Rotzbacillen 1083; Tuberkelbacillen 399, 401.
Doppelmethode der Tuberkelbacillen-Anreicherung nach Ellermann & Erlandsen 410, 412.
Dosierung des Tuberkulins bei diagnostischer Anwendung 562; bei therapeutischer Anwendung 586, 591, 593.
Druse, Einfluß auf Agglutinationsreaktion bei Rotz 1153.
Drüsentuberkulose 491, 500, 520; Tuberkulindiagnostik 568; Tuberkulintherapie 586, 593, 597, 598.
Ducreyscher Bacillus s. „Streptobacillus Ducrey".
Dulcit, Verhalten des Sporotrichum gegen 241.
Durchseuchungsresistenz bei Tuberkulose 665.
Dysenterie, Streptotricheen bei 288.
Dysenteriebacillen, Wirkung der Pyocyanase auf 1198.

E.

Eau de Javelle als Entfärbungsmittel bei Tuberkelbacillenfärbung 397; Wirkung auf Tuberkelbacillen 669.
Eccema marginatum 109.
Eheleute, Tuberkulose-Uebertragung 499, 502, 533.
Ehrlichs Tuberkelbacillenfärbung 396, 416.
Eidechse, Empfänglichkeit für Kaltblütertuberkelbacillen 749, 762, 763, 766; Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Eiernährböden für Züchtung der Diphtheriebacillen 949; der Perlsuchtbacillen 454; der Tuberkelbacillen 421, 424, 460.
Eigelbnährböden, für Züchtung der Diphtheriebacillen 949; der Influenzabacillen 1270; der Rotzbacillen 1090; der Tuberkelbacillen 424.
Eigenbewegung der Kaltblütertuberkelbacillen 749; der Leprabacillen 806; der Rotzbacillen 1080.
Einheit, antitoxische nach Maragliano 681.
Eingeweide, Lepra der 897.
Eintrittspforten des Actinomyces 318, 328; des Bac. pyocyaneus 1206; des Diphtheriebacillus 937, 973; des Influenzabacillus 1277; des Leprabacillus 846; des Rhinosklerombacillus 1237; des Streptobacillus Ducrey 1220; des Tuberkelbacillus 488, 493.
Eintrocknung, Resistenz des Actinomyces 316; des Bac. pyocyaneus 1186; des Diphtheriebacillus 953; der Influenzabacillen 1273; der Pseudotuberkulosebacillen 778, 786; des Rotzbacillus 1093; der Tuberkelbacillen 446, 669.
Eisen als Nährstoff für Pilze 11, für Tuberkelbacillen 428.
Eisensulfat, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1097.
Eisentuberkulin 628.
Eiter, als Infektionsquelle für Tuberkulose 503.
— Nachweis von: Actinomyces 304, 307, 308; Bac. pyocyaneus 1186; Leprabacillen 851; Streptobacillus Ducrey 1224; Tuberkelbacillen 412, 418.
Eiterbakterien als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487; Wirkung im Tuberkel 485.
Eiterung durch Leprabacillen 874, 890; durch Tuberkelbacillen 485, 486, 488.
Eiterzellen, Wirkung auf Tuberkelbacillen 685.
Eiweißfreie Nährböden zur Züchtung von Diphtheriebacillen 952, von Tuberkelbacillen 427, 553.
Eiweißkörper des Tuberkelbacillus 434.
Eiweißreaktionen des Malleins 1128; des Tuberkulins 552.
Ektosporen der Hyphenpilze 6.
Ekzeme als Ansiedlungsstellen der Tuberkelbacillen (Lupus) 494.
Elastinagar, Wachstum des Bac. pyocyaneus 1192.
Elefant, Empfänglichkeit für Aktinomykose 324, 350; für Tuberkulose 465, 674.
Elephantiasis bei Lepra 795, 868, 870.
Elektivnährböden für Diphtheriebacillen 946; für Influenzabacillen 1266; für Keuchhustenbacillen 1303; für Tuberkelbacillen 421.
Elekt. Strom, Wirkung auf Diphtheriegift 969.
Elsaß-Lothringen, Abnahme der Tuberkulose 535.
Empusa muscae 16.
Empyem durch Bac. pyocyaneus 1206, durch Influenzabacillen 1281.
Enanthiothamnus Braulti 19.
Encephalitis durch Actinomyces 329.

Endocarditis durch Bac. pyocyaneus 1207; durch Diphtheriebacillen 961; durch Influenzabacillen 1277, 1283; durch Streptotricheen 276, 364.
Endomyces 16.
Endosporen der Hyphenpilze 7.
Endotin 626.
Endotoxine des Actinomyces 315; der Diphtheriebacillen 972; der Influenzabacillen 1275; der Keuchhustenbacillen 1306; der Sporotrichumpilze 240; der Tuberkelbacillen 437.
England, Tuberkulosehäufigkeit 535.
Enten, lepraähnliche Erkrankungen bei 820.
Enteritis durch Pyocyaneusbacillen 1206, 1209.
— chron. bovis pseudotuberculosa 822.
— chron. infectiosa boum, Feststellung durch Geflügeltuberkulin 710.
Entomophthoreen 16.
Entzündung tuberkulöser Herde infolge Tuberkulinbehandlung 601.
Eosin bei Färbung des Actinomyces 308; der Diphtheriebacillen 945; der Leprabacillen 809; der Tuberkelbacillen 398.
Epidermophyton gallinae 81.
— inguinale 110.
Epididymitis bei Influenza 1281; bei Lepra 868; bei Rotz 1076; bei Tuberkulose 570.
Epilepsie, Zulässigkeit der Tuberkulindiagnostik 565, der Tuberkulintherapie 595.
Epitheloidzellen im Tuberkel 483; bei Kaltblütertuberkulose 753, 756; bei Pseudotuberkulose der Nager 764, 765, 780.
Erde, Vorkommen bzw. Haltbarkeit von: Leprabacillen 853; Pseudotuberkelbacillen 777.
Erdschnecken, Tuberkuloseversuche an 751.
Erepsin, Wirkung auf Tuberkulin 584.
Ergotismus gangraenosus 17.
Erhitzung s. „Hitze“.
Ericolin bei Tuberkelbacillen-Reinzüchtung 422.
Ernährung, Einfluß auf Lepra-Infektion 856, auf Tuberkulosedisposition 530.
Erwachsene, Verhalten bei Tuberkulin-Hautimpfungen 570, 578, 580.
Erweichung des Tuberkels 485.
Erysipele bei Lepra 890.
Erysipeloid, Cladothrix bei 273.
Erytheme bei Lepra 896.
Erythrasma 128; Klinik und Aetiologie 130; Diagnose 131.
Erythrit in Tuberkelbacillen-Nährböden 429.
Esel, Empfänglichkeit für: Actinomyces 324, 348; Bac. pseudotuberculosis rodentium 779; Favus 82; Lepra 820; Rotz 1106; Trichophytie 105.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum 675, 676, 678, 681.
Eßgeschirre als Infektionsquelle für Tuberkulose 507.
Essigsäure, Wirkung auf Tuberkulin 553, 554.
Etappenkuren bei Tuberkulinbehandlung 589.
Euaspergillus 27.
Eumyceten s. „Hyphenpilze“.
Europhen, Anwendung bei Lepra 911.
Eurotium 27, malignum 28.
Euter, Aktinomykose 323, 345, 346; Tuberkulose als Infektionsquelle für den Mensch 512, 513.
Exantheme durch Bac. pyocyaneus 1207; Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion bei akuten 576.
Exazerbation, tuberkulöse 691, im Tierversuch 665.
Exoascus pruni 17.
Exotoxine s. „Toxine“.
Exsudate, Nachweis von Tuberkelbacillen in 412.

F.

Fäces als Infektionsquelle bei Tuberkulose 503.
— Nachweis von: Bac. pyocyaneus 1186; Leprabacillen 852; Rotzbacillen 1105; Tuberkelbacillen 413.
Facies leonina bei Lepra 868.
Fadenbildung bei: Bac. pyocyaneus 1187; Influenzabacillen 1263; Keuchhustenbacillen 1302; Rhinosklerombacillen 1245; Rotzbacillen 1078; Streptobacillus Ducrey 1231; Tuberkelbacillen 405, 465.
Fadenpilze s. „Hyphenpilze“.
Familien, Uebertragung von Lepra 843, 860, 861; von Tuberkulose 499, 502, 533.
Farase 1117.
Farbstoffbildung bei: Actinomyces 303, 314; Bac. pyocyaneus 1188; Diphtheriebacillus 947; Rotzbacillus 1090; Streptotricheen 270; Tuberkelbacillen 460.
Färbung des: Actinomyces 304, 307, 308; Bac. pyocyaneus 1186; Bac. pseudotuberculosis 777; Diphtheriebacillus 942; Influenzabacillus 1262, 1264; Keuchhustenbacillus 1301; Leprabacillus 806, 808, 814; Rhinosklerombacillus 1244; Rotzbacillus 1081; Streptobacillus Ducrey 1224, 1227; der Tuberkelbacillen 395, 400, 416; der Kaltblütertuberkelbacillen 749, 750, 761.

Farcin du bœuf 273, 364; Tuberkulin aus 625.
Fäulnis, Wirkung auf Diphtheriebacillen 955; auf Tuberkelbacillen 447.
Fäulnisbakterien als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
Favus der Kopfhaut 75; der Nägel und des übrigen Körpers 77; bei Tieren 63, 82. Häufigkeit und geogr. Verbreitung 67; Disposition und Uebertragung 68; mikroskopische Feststellung 71.
Favuspilz 71; Reinkulturen 72; Varietäten 68; physiolog. Verhalten und Impfresultate 74.
Feldmaus, Empfänglichkeit für Rotz 1112.
Fermente des Bac. pyocyaneus 1191.
Ferrocyankalium, Wirkung auf Tuberkulin 553, 554.
Fette und Fettsäuren im Tuberkelbacillus 431, im Leprabacillus 812, 814.
Fettherz als Kontraindikation für Tuberkulinanwendung 565.
Fibrinfärbung (Weigert) bei Actinomycesdarstellung 308.
Fieber bei Diphtherie 935; bei Lepra 888; bei Rotz 1071.
— bei Tuberkulose als Zeichen von Mischinfektion 488; als Gegengrund gegen Tuberkulinanwendung 565, 594.
— bei Tuberkulindiagnostik 567, bei Tuberkulintherapie 586, 588.
Filtrase nach Häntgens 628.
Findelhäuser, Tuberkulosehäufigkeit in 518.
Fische als Infektionsquelle für Lepra 857; tuberkuloseartige Spontanerkrankungen bei 746; Impfungen mit Tuberkelbacillen 747, 750, 754, 755; Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Fischtuberkelbacillen 469, 474; Tuberkulin aus 625.
Fisteln, tuberkulöse: Serumtherapie 683; Tuberkulintherapie 597, 598.
Fledermaus, Empfänglichkeit für Bac. pseudotuberculosis rodentium 779.
Fleisch als Infektionsquelle für Tuberkulose des Menschen (Typ. bovin.) 514; Haltbarkeit von Tuberkelbacillen in 448; nach künstlicher Immunisierung 733.
Fleischer, tuberkulöse Hauterkrankungen der 473, 511.
Fleischextrakt-Bouillon zur Züchtung des Tuberkelbacillus 425.
Fliegen als Ueberträger des Bac. pyocyaneus 1186; der Leprabacillen 854; der Tuberkelbacillen 507.
Flimmerepithel als Schutz gegen Tuberkuloseinfektion 495, 526.
Flöhe, Lepraübertragung durch 854.
Flugbrand des Getreides 18.
Fluor vaginalis, Hefebehandlung 194.
Fluorescin, Bildung durch Bac. pyocyaneus 1189.
Fluornatrium, Wirkung auf Tuberkelbacillen 670.
Formaldehyd, Wirkung auf Rotzbacillen 1098; auf Tuberkelbacillen 449, 669; bei Reinzüchtung der Tuberkelbacillen 421.
Fötaltuberkulose 522.
Fränkelsche Färbung der Tuberkelbacillen 397.
Fremdkörpertuberkel 485; bei Fröschen nach Tuberkelbacilleninjektion 752, 753.
Friseure, Trichophytieübertragung durch 83, 119.
Frosch, Verhalten bei Impfung mit: Bac. pyocyaneus 1201; Lepramaterial 823; Rotzbacillen 1106; Streptothrix Madurae 376; menschlichen Tuberkelbacillen 750 ff., 763, 766; Kaltblütertuberkelbacillen 749.
— tuberkuloseart. Spontanerkrankungen 746, 760.
Froschtuberkelbacillen 469, 474; Verwendung zu Immunisierungsversuchen 674, 737.
Frühreaktion, vaccinale 570; bei Tuberkulose-Reinfektion 665, 691.
Fruktifikation bei Hyphenpilzen 5.
Fruktose in Tuberkelbacillen-Nährböden 428, 429.
Fuchsin zur Färbung des Actinomyces 304, 309; der Diphtheriebacillen 942; der Influenzabacillen 1262, 1264; der Leprabacillen 808, 809; der Rotzbacillen 1081; der Tuberkelbacillen 396, 397, 398.
— Wirkung auf Rotzbacillen 1095.
Fungi imperfecti 1, 19.
Furunkulose, Hefebehandlung 194.
Fusarium 18.
Fuß, Erkrankung durch Streptothrix Madurae s. „Madurafuß".
Futtermittel, Pseudotuberkulosebacillen in 777.
Fütterungsversuche bei Tuberkulose 490, 498; zu Immunisierungszwecken 671.

G.

Gabbetsche Färbung der Tuberkelbacillen 397.
Gabelung bei Trichomyceten 267.
Galaktose in Nährböden für: Diphtheriebacillen 952; Sporotrichum 241; Tuberkelbacillen 428.
Galle, Ausscheidung der Rotzbacillen durch die 1105.

Galle als Nährbodenzusatz für Infuenzabacillen 1270; für Perlsuchtbacillen 454, 460.
— Wirkung auf Rotzbacillen 1099, 1115.
Gallenblasenempyem durch Influenzabacillen 1282.
Gallensäuresalze, Wirkung auf Tuberkelbacillen 671.
Gallertabscheidung durch Actinomyces 310, 314.
Gärwirkung der Hefepilze 161; der Sporotrichumpilze 241.
Gasbildung des Bac. fusiformis 1006.
Gasissche Färbung der Tuberkelbacillen 398.
Gastroenteritis durch Pyocyaneusbacillen 1207.
Gaumensegellähmungen bei Diphtherie 939.
Geflügel s. „Vögel".
Geflügeltuberkelbacillen, Immunisierungsversuche mit 672.
— Tuberkulin aus 624; bei Diagnose der Rindertuberkulose 710.
Gehirn, Erkrankungen durch Actinomyces 327, 332, 346; durch Diphtheriebacillen 975, 976; durch Leprabacillen 879; durch Rotzbacillen 1076.
Gehirnabszesse s. „Hirnabszesse".
Gehörgang, Bac. pyocyaneus im 1186; Ulcus molle im 1221.
Geißeln des Bac. pyocyaneus 1187; des Bac. fusiformis 1005; des Bac. pseudotuberculosis rodentium 777.
Gelatine als Nährboden für: Actinomyces 312, 314; Bac. pyocyaneus 1187; Cladothrix 296; Diphtheriebacillen 948; Hefepilze 161; Kaltblütertuberkelbacillen 748, 761; Leptothrix 297; Pseudotuberkulosebacillen 777, 782, 783, 785; Rhinosklerombacillus 1245, 1246; Rotzbacillus 1085; Soorpilz 49; Sporotrichum 228, 241; Streptobacillus Ducrey 1229; Streptothrix Madurae 276, 293, 369, 374; andere Streptotricheen 293—296.
Geldstücke, Lepraübertragung durch 853.
Gelenke, Erkrankung bei Actinomykose 327, 332; bei Influenza 1277, 1281; bei Lepra 870, 881; bei Sporotrichose 244.
Gelenktuberkulose 501, 520; Befunde verschiedener Tuberkelbacillentypen 458; Tuberkulindiagnostik 570; Tuberkulintherapie 597.
Gemütsbewegungen, Einfluß auf Tuberkulose-Disposition 530.
Genickstarre, Wirkung der Pyocyanase bei 1200.
Genitalorgane, Erkrankung bei Influenza 1281; bei Lepra 849, 852, 882; bei Rotz 1075, 1102; bei Tuberkulose 499.
— Tuberkuloseinfektion im Tierexperiment 489.
Gentianaviolett bei Färbung der: Influenzabacillen 1263; Leprabacillen 808; Rhinosklerombacillen 1245; Rotzbacillen 1081.
— Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Gerbsäure, Wirkung auf Tuberkulin 553.
Gerstengrannen als Ueberträger des Actinomyces 319, 321, 329.
Geschlechtsteile s. „Genitalorgane".
Geschlechtsdisposition für Tuberkulose 535.
Geschwülste s. „Tumoren".
Geschwüre, als Eintrittspforten des Tuberkelbacillus 531; fusiforme Bacillen in 1007.
— bei Lepra 851, 870, 889, 906; bei Rotz des Menschen 1071, 1073, der Pferde 1068, 1069; bei Tuberkulose 489, 493; Einfluß der Tuberkulintherapie 597.
Getreidegrannen als Actinomyces-Ueberträger 319, 321, 329.
Getreiderost 18.
Gewebe, Nachweis von Actinomyces 308; Diphtheriebacillen 974; Rhinosklerombacillen 1245; Rotzbacillen 1082; Tuberkelbacillen 412, 414.
— Veränderungen bei Aktinomykose 318; bei Lepra 886, 893; durch Streptothrix Madurae 376.
Gewebszellen, fixe, Bedeutung bei Tuberkelbildung 482.
Gewicht s. „Körpergewicht".
Giemsa-Färbung des Bac. Ducrey 1227.
Giftempfindlichkeit der menschlichen Haut 559.
Gilchristsche Krankheit 182.
Gingivitis, Pyocyanaseanwendung bei 1200.
Glaskörper, Tuberkel im 483.
Glasschleifer, Tuberkulose der 530.
Globi bei Lepra 872, 873, 877.
Glukosamin in Tuberkelbacillen-Nährböden 429.
Glukose in Nährböden für Diphtheriebacillen 952; für Tuberkelbacillen 428, 429.
Glyzerin zur Konservierung von Tuberkulosevaccin 617.
— Wirkung auf Rotzbacillen 1099, 1115; auf Sporotrichum 241; auf Tuberkelbacillenvirulenz 668, 740.
Glyzerinagar als Nährboden für: Actinomyces 312, 316; Bac. pyocyaneus 1190; Diphtheriebacillen 948, 950, 952; Keuchhustenbacillus 1303; Rhinosklerombacillus 1246; Rotzbacillus 1084; Streptothrix Madurae 369, 371; Tuberkelbacillen 421, 423.

Glyzerin-Ascitesagar, Wachstum der Diphtheriebacillen 949.
Glyzerinbouillon als Nährboden für Tuberkelbacillen 422, 424, 454, 460.
Glyzerinkartoffel, Wachstum der Streptothrix Madurae 374; der Tuberkelbacillen 426.
Glyzerin-Rinderserum als Nährboden für Tuberkelbacillen 420, 460, 465.
Goldchlorid, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1098.
Goldfische, Tuberkuloseimpfung 747, 754.
Goldnatriumchlorid bei Diphtherie-Immunisierung 1019.
Gonokokken, Wirkung der Pyocyanase auf 1198.
Gram-Färbung, Verhalten von: Actinomyces 308; Bac. fusiformis 1005; Bac. pyocyaneus 1187; Diphtheriebacillus 946; Influenzabacillus 1264; Keuchhustenbacillus 1302; Leprabacillus 807, 810; Pseudotuberkulosebacillen 777, 781; Rhinosklerombacillus 1245; Rotzbacillus 1081; Soorpilz 46; Streptobacillus Ducrey 1231; Streptothrix Madurae 370; Tuberkelbacillen 399, 416.
Granula im Leprabacillus 807, 811; im Tuberkelbacillus 401.
Granulationsbildung in tuberkulösen Herden durch Tuberkulinbehandlung 602.
Granulome bei Lepra 871; bei Trichophytie 95.
Grasbacillen, Tuberkulin aus 625; bei Immunisierung gegen Rindertuberkulose 736.
Gravidität, Tuberkulindiagnostik bei 566; als Kontraindikation für Tuberkulintherapie 595.
Grünfärbung des Eiters durch Bac. pyocyaneus 1185.
Guajakol bei Lepratherapie 912.
Gurjunbalsam bei Lepratherapie 912.
Gummata, Riesenzellen in 485.
Gymnoasken 17.
Gynokardsäure bei Lepratherapie 912, 914.

H.

Haare, Verhalten bei: Favus 75; Mikrosporie 88; Trichophytie 94, 96; Trichosporie 133.
Haarfollikel, Leprabacillen in 847, 877.
Haarkämmer, Mykosen der 32.
Haarpilze s. „Trichomyceten“.
Habitus phthisicus 529.
Haftorgane der Hyphenpilze 4.
Halsdrüsen-Tuberkulose 501; verschiedene Typen der Erreger 457, 458.
Hämatinagar, Wachstum der Influenzabacillen 1272.
Hämatogen-Nährböden für Influenzabacillen 1270.
Hämatoxylin bei Färbung des Actinomyces 308, des Leprabacillus 810.
Hammel, Erkrankung durch Actinomyces 317; durch Streptotricheen 274.
Hämoglobin-Nährböden für Influenzabacillen 1266.
Hämolysine des Bac. pyocyaneus 1194.
Hämorrhagien bei Pyocyaneus-Infektion 1209.
Hamster, Erkrankung an Pseudotuberkulose 779, an Rotz 1113.
Hänfling, Immunisierung gegen Rotz 1106.
Hantelformen des Diphtheriebacillus 933; des Streptobacillus Ducrey 1225.
Harn, Nachweis von Diphtheriegift im 972; Tuberkelbacillen 413.
— Vorkommen von: Diphtheriebacillen 976; Leprabacillen 852; Leptothrix 290; Rotzbacillen 1105; Tuberkelbacillen 503.
— Züchtung von Diphtheriebacillen auf 952.
Harnapparat, Tuberkulose des s. „Urogenitaltuberkulose“.
Harnblase, Erkrankung an Aktinomykose 346; an Soor 57.
Harnröhre, Pyocyaneus-Infektion 1209; Tuberkulinreaktion der 584.
Harnruhr s. „Diabetes“.
Harnstoff bei Herstellung von Tuberkulosevaccins 668, 740; Wirkung auf Rotzbacillen 1099, 1115, 1117.
Hasen, Pseudotuberkulose bei 777, 779.
Hausschwamm 19.
Haustorien der Hyphenpilze 4.
Haut, Erkrankung durch bzw. Vorkommen von: Actinomyces 327, 328, 332, 333, 340; Bac. pyocyaneus 1186, 1205, 1209; Blastomyceten 171; Diphtheriebacillen 937, 975; Leprabacillen 846, 868, 869, 871, 877, 896; Rhinosklerombacillen 1237; Schimmelpilze 39; Soorpilz 53, 56; Sporotrichumpilze 243; Streptobacillus Ducrey 1220, 1223.
— s. auch „Hautrotz“, „Hauttuberkulose“.
— Wirkung der Bakterientoxine auf 559; des Tuberkulins 558, 609.
Häute, seröse, Veränderungen bei Lepra 883.
Hautnährböden für Streptobacillus Ducrey 1228.
Hautpilze, Züchtungsmethoden 13, 65.
Hautreaktionen, spezifische s. „Kutanreaktion“.

Hautrotz des Menschen 1071; der Pferde 1068, 1069; pathol. Anatomie 1074, 1100.
Hauttuberkulose 489, 491, 493, 511; Tuberkulindiagnostik 569; Tuberkulintherapie 586, 590, 593, 597.
Heer, Tuberkulosemorbidität im deutschen 530.
Hefepilze 3; s. auch „Sproßpilze".
— Erkrankungen des Menschen durch 170; Beziehungen zur Geschwulstätiologie 190; Verwendung im Gärungsgewerbe 163; Virulenz im Tierversuch 192.
Heilvorgänge in tuberkulösen Herden bei Tuberkulinbehandlung 600.
Hemiasci 1, 16.
Hemibasidien 1, 18.
Hemicellulose im Tuberkelbacillus 435.
Hemispora stellata 19, 213.
Hemisporose 213.
Herdreaktionen bei Tuberkulinimpfungen 441, 568.
Hermannsche Färbung der Tuberkelbacillen 397.
Herpes tonsurans pemphigoides 112.
Herz, Veränderungen bei Aktinomykose 327.
Herzbeschwerden, Einfluß auf Tuberkulintherapie 588.
Herzfehler als Kontraindikation gegen Tuberkulindiagnostik 565; gegen Tuberkulintherapie 595.
Heuinfus, Wachstum der Streptothrix Madurae auf 369.
Heyden-Agar, Wachstum der Tuberkelbacillen 421.
Heyden-Glyzerinbouillon zur Anreicherung der Tuberkelbacillen 409, 421.
Hirnabszesse durch Bac. pyocyaneus 1208; durch Influenzabacillen 1277; durch Soorpilze 57; durch Streptotricheen 277.
Hirn-Nährböden für Tuberkelbacillen 426.
Hirsch, Aktinomykose beim 324, 349.
Hitze, Einfluß auf: Actinomyces 316; Diphtheriebacillen 953, 954; Diphtheriegift 968; Influenzabacillen 1273; Pseudotuberkulosebacillen 778, 783, 786; Rotzbacillen 1092, 1115; Soorpilze 55; Sporotrichum 238; Tuberkelbacillen 447; Tuberkulin 552.
Hoden, Erkrankung bei: Aktinomykose 346; Lepra 868, 882; Pyocyaneusinfektion 1208; Rotz 1076 (diagnostische Impfung 1123); Sporotrichose 236, 244; Tuberkulose 521, 692 (Tuberkulindiagnostik 570, Tuberkulintherapie 597).
Hodenextrakt als Nährbodenzusatz für Tuberkelbacillen 426.
Holzteer, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Holzzunge des Rindes (Aktinomykose) 337.
Hornhaut, Erkrankung durch Schimmelpilze 35; durch Streptobacillus Ducrey 1232.
Hospitalbrand, fusiforme Bacillen bei 1008.
Huhn, Empfänglichkeit für: Bac. pseudotuberculosis rodentium 776, 777; Diphtheriebacillen 959; Favuspilz 68, 75, 81, 82; Leprabacillen 823; Soorpilz 59; Sproßpilze 193; Streptotricheen 275; Tuberkelbacillen, Typus humanus 464, Typus bovinus 457, Typus gallinaceus 466, 468.
— Immunisierung gegen Rotz 1106.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum beim 676.
Hühnereier als Nährboden für: Actinomyces 312, 316; Diphtheriebacillen 950; Rotzbacillen 1090.
Hühnerpestvirus, Wirkung der Pyocyaneuslipoide auf 1198.
Hühnertuberkulosebacillen, Morphologie 465; kulturelles Verhalten 465; Temperaturforderungen 445, 466; Resistenz 447; in Kulturen 446, 466; Tierpathogenität 466; Bedeutung für den Menschen 469; Beziehungen zu den Tuberkelbacillen des Menschen und der Säugetiere 452, 474; Differenzierung von den anderen Typen 666; Verwendung bei Rindertuberkulose-Immunisierung 736; Tuberkulin aus 625; Wirkung bei Kaltblütertuberkulose 750, 753, 763, 764.
Hülle des Tuberkelbacillus 400; färberische Darstellung (nach Spengler) 397.
Hund, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316, 324, 349; Diphtheriebacillen 959, 1027; Favuspilz 68, 75, 80, 82; Influenzabacillen 1275; Kaltblütertuberkelbacillen 759; Keuchhustenbacillen 1305, 1307; Lepra und lepraähnliche Erkrankungen 820, 823; Pseudotuberkulosebacillen 779; Rotzbacillen 1109; Schimmelpilze 33, 34; Sporotrichumpilze 236; Sproßpilze 190, 192, 194; Streptotricheen 274, 363; Trichophytiepilze 105, 113, 114; Tuberkelbacillen des Typ. human. 464, 465, des Typ. bovin. 455, 456, des Typ. gallin. 468.
— Immunisierung gegen Diphtherie 1024, 1027; gegen Tuberkulose 664, 672, 675, 676, 681.
— Normaltemperatur 711.
— Tuberkulinprobe beim 711.

Hundeblut als Nährbodenzusatz für Keuchhustenbacillen 1303; Verwendung bei Tuberkuloseimmunisierung 674, 675.
Hundeserum als Nährboden für Tuberkelbacillen 423.
Hydrocellulose im Tuberkelbacillus 435.
Hyphenpilze 1; Morphologie 2; Ernährung 11; Züchtungsmethoden 13; Konservierung und Färbung 15; pathogene Arten 15, 20.
Hypopyonkeratitis, Pyocyaneusbacillen bei 1209.

I.

Ichneumon, Empfänglichkeit für bovine Tuberkelbacillen 455, 456.
Ichthyol, Anwendung bei Lepra 912.
Igel, Empfänglichkeit für Bac. pseudotuberculosis rodentium 779; bovine Tuberkelbacillen 455, 456; Rotzbacillen 1109.
I. K. Spenglers 624.
Ileus durch Soor 57.
Immunität gegen: Bac. pseudotuberculosis rodentium 780; Bac. pyocyaneus 1209; Diphtherie 1011; Influenza 1292; Keuchhusten 1310; Lepra 830; Mikrosporie 93; Rotz 1106, 1113; Soor 61; Sporotrichose 236; Trichophytie 115; Tuberkulose 660, 687; Tuberkulin 603.
Impfung (Schutzpocken-), Lepraübertragung durch 847.
Impftuberkulose des Menschen 493.
Index, opsonischer bei Tuberkulose 607.
Induration tuberkulöser Herde bei Tuberkulinbehandlung 600, 602.
Infektionswege bei Tuberkulose 488, 493; bei Lepra 846.
Influenza, Geschichtliches 1257; akute 1278; chronische 1281; Verbreitung 1273, 1290; Prophylaxe und Bekämpfung 1291; Bacillenträger bei 1285; Immunität 1292; als Dispositionsmoment für Tuberkulose 531.
Influenzabacillus, Morphologie 1263; Entdeckung und Vorkommen in der Außenwelt 1261; Färbbarkeit 1262, 1264; Involutionsformen 1263; kulturelles Verhalten 1264; Resistenz 1272; Tierpathogenität 1274; Virulenz 1276; Giftwirkungen 1275; Verhalten im menschl. Organismus 1277; als Mischinfektionserreger 1283, bei Lungentuberkulose 487; in phthisischen Kavernen 1281; ätiologische Bedeutung 1285.
Influenza-Pneumonie 1278.
Inguinaldrüsen, Tuberkuloseinfektion 489, 490.
Inhalation von Tuberkelbacillen 490; von Tuberkulin 584.
Inhalationsmykose der Vögel 41.
Inkubationsdauer bei Lepra 846, 866; bei Rotz des Menschen 1071, des Pferdes 1068; bei den durch Tuberkulinreaktion nachweisbaren tuberk. Veränderungen 560; bei Tuberkulintherapie 586.
Insekten, Tuberkuloseversuche an 751.
Intestinaltraktus s. „Magendarmkanal".
Intradermoreaktion bei Diphtherie 961, 971; bei Rotz 1141; bei Sporotrichose 252; bei Tuberkulose 580, 711.
Intubation bei Diphtherie 937.
Inulin im Nährboden für Sporotrichumpilze 241, für Tuberkelbacillen 428.
Invertin in Pyocyaneusfiltraten 1193.
Involutionsformen s. Degenerationsformen".
Iristuberkulose, Tuberkelentwickelung 490; Serumtherapie 684; Tuberkulintherapie 593, 598.
Isolierungsmaßnahmen bei Influenza 1291; bei Keuchhusten 1309; bei Lepra 843, 861.

J.

Jennerisation bei Tuberkulose 622.
Jequirity bei Lepratherapie 912.
Jod, Verwendung bei Färbung des Actinomyces 308; der Leprabacillen 808, 809, 810.
— Wirkung auf: Actinomyces 316; Rotzbacillen 1097; Tuberkelbacillen 741.
Jodpräparate bei Behandlung der Aktinomykose 334, 354; der Lepra 907, 911; der Sporotrichose 255.
Jodoform, antibakterielle Wirkung 1012; Wirkung auf Diphtheriegift 969; auf Rotzbacillen 1096; auf Tuberkelbacillen 450.
Jodquecksilberkalium, Wirkung auf Tuberkulin 553.
Jodsalze, Wirkung auf Tuberkelbacillen 669.
Jodtrichlorid, antibakterielle Wirkung 1013; Wirkung auf Diphtheriebacillen und -gift 954, 1018, 1019.
Jodtuberkulin 627.

K.

Kachexie, Tuberkulinreaktion bei 565, 576, 693; bei Lepra 888.
Kadaver, Infektiosität bei Rotz 1105; s. auch „Leichen".
Kadaverin, Beeinflussung durch Jodoform 1012; Wirkung von Rotzbacillen auf 1114, 1119.
Käfer, Rotzbacillen in 1106.
Kahmhaut der Hefen 158.

Kalb, Empfänglichkeit für Actinomyces 316; Soorpilze 53; Trichophytiepilze 114; Tuberkelbacillen des Typus bovin. 456, des Typus human. 463, des Typus gallinaceus 468.
— Wirkung saprophytischer säurefester Bakterien beim 470.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum beim 681.
Kalilauge bei Tuberkelbacillen-Anreicherung 409.
— Wirkung auf: Influenzabacillen 1274, auf Leprabacillen 811, auf Rotzbacillen 1097, auf Tuberkelbacillen 630.
Kaliseife, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Kalium im Tuberkelbacillus 431; als Nährstoff für Pilze 11.
— chloricum, Wirkung auf Influenzabacillen 1273.
— chromicum, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1096, 1097.
— permanganicum, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1096, 1097; auf Soorpilz 55.
Kalkmilch, Wirkung auf Rotzbacillen 1096, 1097.
Kalkwasser bei Tuberkelbacillen-Anreicherung 410.
Kaltblüter, Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen im Körper der 445, 474.
Kaltblütertuberkelbacillen 469, 748, 757, 759, 760, 763, 767; Differenzierung von Säugetiertuberkelbacillen 666; Tuberkuline aus 625; Verwendung zur Immunisierung gegen Warmblütertuberkulose 674, 736, 737, 767.
Kaltblütertuberkulose 746; Obduktionsbefunde 748, 749, 761, 764.
Kälte, Wirkung auf: Bac. pseudotuberculosis rodentium 778; Diphtheriebacillen 954; Influenzabacillen 1273; Rotzbacillen 1093; Sporotrichumpilze 238; Tuberkelbacillen 448.
Kamel, Rotzerkrankung 1107.
Kampfer als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.
Kanaljauche, Pseudotuberkulosebacillen in 777.
Kanarienvogel, Empfänglichkeit für: Tuberkelbacillen des Typus hum. 464; Typus bovinus 455, 457; Typus gallinaceus 467.
Kanelöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Kaninchen, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316; Bac. pseudotuberculosis hominis 782, murium 783, ovis 786, rodentium 776, 779, 781; Bac. pyocyaneus 1201, 1202, 1203; Diphtheriebacillen 759, 760, 761, 1027; Favuspilz 68, 74, 80, 81, 82; Influenzabacillen 1274, 1275; Kaltblütertuberkelbacillen 759, 762; Keuchhustenerreger 1305; Lepramaterial 823, 829; Rhinosklerombacillen 1248, 1249; Rotzbacillen 1110; Schimmelpilzsporen 40; Soorpilz 59, 60, 61; Sproßpilze 190, 192, 194; Sporotrichose 236, 237; Streptobacillus Ducrey 1232; Streptotricheen 274, 278, 280, 282, 294, 363; Tuberkelbacillen des Typus humanus 461, 465, des Typus bovinus 455, des Typus gallinaceus 467.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum an 676.
— Immunisierung gegen Diphtherie 1017, gegen Tetanus 1014; gegen Tuberkulose 663, 672.
— kutane Tuberkulinreaktion 577.
— Wirkung saprophytischer säurefester Bakterien bei 470.
Kaninchenblut-Nährböden für Keuchhustenbacillen 1303; für Streptobacillus Ducrey 1228.
Kapselbacillen, Beziehungen des Rhinosklerombacillus zu den 1253.
Kapselbildung bei: Actinomyces 304; Leprabacillus 807; Rhinosklerombacillus 1239, 1244.
Karbolfuchsin zur Färbung von: Diphtheriebacillen 942; Influenzabacillen 1262; Leprabacillen 809, 813; Rhinosklerombacillen 1245; Rotzbacillen 1081; Tuberkelbacillen 397, 398.
Karbolmethylenblau bei Färbung der Keuchhustenbacillen 1301.
Karbolsäure als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.
— therap. Verwendung bei Lepra 912, 914.
— Wirkung auf: Actinomyces 316; Diphtheriegift 969, 1019; Influenzabacillen 1273, 1274; Rotzbacillen 1095 bis 1098; Soorpilze 55; Tuberkelbacillen 449.
Karpfen, Impfung mit Tuberkelbacillen 747, 749, 754; tuberkuloseartige Spontanerkrankungen bei 746, 748, 767.
Kartoffel-Nährböden für: Actinomyces 314, 316; Diphtheriebacillen 949; Hefepilze 161; Kaltblütertuberkelbacillen 748; Keuchhustenbacillen 1303; Pseudotuberkulosebacillen 778, 783; Rhinosklerombacillen 1245, 1248; Rotzbacillen 1086; Sporotrichumpilze 228; Streptothrix Madurae 276, 293, 370, 373; andere Streptotricheen 293—296; Tuberkelbacillen 426, 454, 460, 466.
Karyokinese im Tuberkel 481, 483.
Karzinom, Beziehung der Sproßpilze zum 190.
Käse, Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen in 512.
Kastration, Aktinomykose nach 346.

Katalase in Pyocyaneus-Filtraten 1193.
Katze, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316, 324, 349; Diphtheriebacillen 960; Favus 68, 82; Keuchhustenerreger 1307; Lepra u. lepraähnliche Erkrankungen 820, 823; Mikrosporon 92; Pseudotuberkulose 777, 779, 781; Rotz 1108; Sproßpilze 190; Streptotricheen 275; Trichophytie 113, 114; Tuberkelbacillen 455, 456, 674.
— Normaltemperatur 674.
Kavernen der Lunge, Bakterienflora 487; Abkapslung tuberkulöser durch Tuberkulinbehandlung 602; K.-Bildung im Tierversuch 490.
Kehlkopf, Erkrankung bei: Aktinomykose 328, 337, 347; Diphtherie 936; Influenza 1278, 1281; Rhinosklerom 1238; Rotz 1068, 1070; Soor 53; Sporotrichose 244; Tuberkulose 489, 496 (Tuberkulindiagnostik 569; Tuberkulintherapie 594, 595, 596).
Keratitis eccematosa, Tuberkulintherapie bei 598.
— tuberculosa, Serumtherapie bei 684.
Keratomykosen 35, bei Tieren 41.
Kerion Celsi 95.
Kerne bei: Bac. fusiformis 1005; Hefepilzen 159; Pilzzellen 11; Tuberkelbacillen 399.
Kettenbildung bei Rhinosklerombacillen 1245; bei Streptobacillus Ducrey 1225, 1230; s. auch „Fadenbildung“.
Keuchhusten, Geschichtliches 1299; Verbreitung, Prophylaxe und Bekämpfung 1308; Immunität 1310; Bacillenträger bei 1309; hämoglobinophile Bakterien bei 1285, 1300; Tuberkulose als Folgekrankheit 531.
Keuchhustenbacillus, Morphologie 1300, 1302; Färbbarkeit 1301; kulturelles Verhalten 1303; Pathogenität 1305; Resistenz 1309; Hämolysinbildung 1304; Differenzierung vom Influenzabacillus 1304.
Keulenbildungen bei Actinomyces 304, 309; bei Diphtheriebacillen 940; bei Tuberkelbacillen 405.
Kiefer-Aktinomykose beim Menschen 328, 329; beim Rinde 335.
Kinder, Lepra bei 863; Tuberkulindiagnostik bei 565, 566, 575, 578; Tuberkuloseinfektion durch bovine Bacillen 459.
Klappenfehler s. „Herzfehler“.
Klauenhand bei Lepra 870.
Kleider als Infektionsquelle für Lepra 853; für Tuberkulose 504, 507.
Kletterorgane der Hyphenpilze 4.
Klima, Bedeutung für Lepraausbreitung 858; für Tuberkulosedisposition 530, 535.
Klimmers Tuberkulose-Schutzimpfungsverfahren 737.
Knochen, Erkrankung bei: Aktinomykose 327, 329, 336; Lepra 880; Rotz 1076; Sporotrichose 244; durch Hefepilze 180.
Knochentuberkulose 501, 520; Befunde verschiedener Tuberkelbacillentypen 458; Erfolge der Serumtherapie 683; Tuberkulindiagnostik 570; Tuberkulintherapie 586, 598.
Knochenmark, Leprabacillen im 881.
Knorpel, Erkrankungen bei Lepra 881.
Knoten der Haut bei Lepra 868; bei Rotz 1072.
Kochsalzagar, Wachstum des Bac. pseudotuberculosis rodentium 777.
Kohlehydrate im Tuberkelbacillus 435.
Kohlehydratreaktion nach Molisch, Verhalten des Tuberkulins 553.
Kohlenbergwerke, Tuberkuloseübertragung in 504.
Kohlenwasserstoffe bei Tuberkelbacillen-Anreicherung 410.
Kohlrabi-Nährböden für Tuberkelbacillen 426.
Kokosmilch als Nährboden für Rotzbacillen 1090.
Kolben des Actinomyces 304, 309.
Kollargol, Anwendung bei Lepra 912; bei Rotz 1137.
Kollodiumsäckchen, Züchtung des Streptobac. Ducrey in 1233.
Komplementbindungsreaktion bei: Influenza 1296; Keuchhusten 1311; Lepra 830, 837; Rhinosklerom 1250; Rotz 1160; Soor 53, 59, 62; Sporotrichose 236, 251; Streptobacillus Ducrey 1234; Tuberkulose 677, 678, 679, 684, 686; Tuberkulinbehandlung 608.
Konidien der Hyphenpilze 6; der Trichomyceten 268.
Konidienträger der Hyphenpilze 6.
Konjunktivalreaktion s. „Conjunctivalreaktion“.
Kontaktinfektion bei Aktinomykose 323; bei Diphtherie 984; bei Lepra 842; bei Tuberkulose 502, 511.
Kontraindikationen der Tuberkulindiagnostik 565, der Tuberkulintherapie 595.
Kopf-Favus 75.
Kopfschmerzen als Kontraindikation für Tuberkulintherapie 595.
Kopftrichophytie 82, 93, 117.
Körnchen im Diphtheriebacillus 941 (Färbung 943); im Leprabacillus 807; im Rhinosklerombacillus 1245; im Rotzbacillus 1097; im Tuberkelbacillus 401 (Färbung 399, 402, 416).

Körpergewicht, Berücksichtigung bei Tuberkulintherapie 588.
Körperhaltung, Einfluß auf berufliche Tuberkulosedisposition 534.
Krankenpfleger, Tuberkulosemorbidität der 534.
Krankenzimmer, Vorkommen von Bac. pyocyaneus 1186; Diphtheriebacillen 982; Leprabacillen 854; Tuberkelbacillen 505.
Krankheiten, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 531.
Krätze, Lepraübertragung durch 855.
Krebse, Kaltblütertuberkelbacillen bei 762; s. auch „Tumoren".
Kreolin, Wirkung auf Rotzbacillen 1097, 1098, 1100.
Kreosot als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397; bei Lepratherapie 912.
Kreosot-Tuberkulin 626.
Kresolseifenlösung, Wirkung auf Tuberkelbacillen 449.
Kreuzottern, Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Kristallviolett bei Färbung der Influenzabacillen 1263.
Kröten, Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Ktenomyces Eidam 17.
Küchenschabe, Rotzbacillen in 1106.
Kugelmycelien der Hyphenpilze 3.
Kuhpockenimpfung bei Rotzinfektion 1119.
Kümmelöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Kumulationswirkungen bei Tuberkulintherapie der Lungentuberkulose 586.
Kupfersulfat, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1096, 1097; Anwendung bei Soor 55.
Küssen, Tuberkuloseübertragung durch 494, 502.
Kutanreaktion, spezifische bei Diphtherie 961; bei Lepra 909; bei Rotz 1141; bei Sporotrichose 251.
— bei Tuberkulose 558, 570; Technik der Impfung 572; histolog. Bild der Impfpapel 574; Verhalten der Säuglinge 575; Obduktionskontrolle 576; bei Tieren 574, 711.

L.

Lackmusagar, Wachstum des Rhinosklerombacillus 1247.
Lacontose, Verhalten des Diphtheriebacillus gegen 952.
Lähmungen, postdiphtherische 939; bei Tieren 960; Beeinflussung durch Serumtherapie 1046, 1047.
Laktose, Verhalten der: Diphtheriebacillen 952; der Rhinosklerombacillen 1248; der Sporotrichumpilze 241; der Tuberkelbacillen 428.
Landbevölkerung, Tuberkulosemorbidität 534.
Landmanns Tuberkulol 618.
Larynx s. „Kehlkopf".
Latenz der Diphtheriebacillen im Organismus 981; der Leprabacillen 853; der Rotzbacillen 1113; der Tuberkelbacillen 491.
Lathridius rugicollis, Streptotricheen bei 281.
Laurinsäure im Tuberkelbacillus 432.
Läuse, Lepraübertragung durch 854.
Lävulose, Verhalten des Soorpilzes 50; des Sporotrichum 241.
Leber, Erkrankungen bei: Aktinomykose 327, 330—332, 339, 346; Diphtherie 975; Lepra 881; Rotz 1075; Tuberkulose 488.
Lecithin, -Ausflockungsreaktion bei Lepra 830, 831.
— Vorkommen im Tuberkelbacillus 432.
— Wirkung auf Diphtheriebacillen 953, auf Tuberkelbacillen 630.
Leichen, Infektiosität bei Rotz 1105; Lepraübertragung durch 853; Verschleppung von Tuberkelbacillen aus Leichen durch Regenwürmer 747.
Leichentuberkel 691.
Leistenbeuge, Vorkommen des Bac. pyocyaneus in der 1186.
Leopard, Rotzinfektion 1108.
Lepra, Geschichtliches 971; Geographisches 797; klinische Erscheinungen 840, 866; Formes frustes 871; tuberkuloide Formen 875, 897; viszerale Formen 881; Einfluß des Klimas auf die Häufigkeit der verschied. Formen 858; Bez. zwischen Bacillenzahl und Gewebsreaktion 893; Inkubationsdauer 846, 866; Verlauf 869, 870, 891; Dauer 871; Obduktionsbefunde 871; allgem. Pathologie 884; Aetiologie 839; Primäraffekte 847; Disposition 842, 856, 859, 892; Kontaktinfektionen 842; Bacillenträger 853; Tröpfchen-Infektion 851; Uebertrag. durch Gebrauchsgegenstände 853, durch Zwischenwirte 854, durch Nahrungsmittel 857; Ausbreitung durch Pockenimpfungen 847; Sekundärinfektionen 890; Diagnose 905; Prophylaxe 915; Isolierungsmaßnahmen 843, 861; Therapie 907, 910; Vererbung 861; Beziehungen zur Tuberkulose 838, 841, 882, 890, zur Syphilis 903; Agglutination bei 838; Komplementbindungsreaktion bei 828, 829, 830; Tuberkulinreaktion bei 559, 887.
— lazarina 869, 902.
— maculo-anaesthetica 869, 875, 898.
— mixta 867, 871, 899.
— tuberosa 867, 868, 898.
— bei Tieren 820.

Leprabacillus, Entdeckung 795; Morphologie 806; Kapsel-, Schleim- und Zoogloeabildung 807; feinere Struktur 810; Färbbarkeit 806, 808, 814; Darstellung in Schnitten 813, 872; Unterschiede gegen den Tuberkelbacillus 809; Kulturversuche 814; Verhalten zu den Zellen 872, 878; Fundorte und Verbreitung im Körper 840, 885, 893; Eintrittspforten 846; Ausscheidung 850; Verhalten im Tierkörper 824; Virulenz 850; Giftwirkungen 887, 888, 892; Nachweis im Nasenschleim 905, in der Haut und im Blut 906, durch biologische Methoden 906; Spezifizität 839; Identifizierung durch Komplementbindung 836.

Leprazellen 872, 877.

Lepride 871, 875.

Leprin-Reaktion 815, 908, 914.

Leprome 871; Histogenese 874.

Leprolin 908, 913.

Leptomitus 16.

Leptothrix 270; Vorkommen in Mund und Rachenhöhle 289, 297; im Harn 297; in der Vagina 290.

Leptothrixmykosen 289.

Leukocyten, Aufnahme von Tuberkelbacillen in 608; Veränderung der Zahl und Art bei Tuberkulinbehandlung 610; Verhalten bei Aktinomykose 318, bei Diphtherievergiftung 971, bei Rotzinfektion 1103, im Tuberkel 482; Wirkung der Pyocyaneuskulturen auf 1196, 1198.

Lichen scrophulosorum nach Einreibung von Tuberkulinsalbe 578.

Licht, Wirkung auf Diphtheriebacillen 953; auf Diphtheriegift 968; auf Tuberkelbacillen 668; s. auch „Sonnenlicht".

Ligroin bei Tuberkelbacillenanreicherung 410.

Lipoide bei Lepra-Komplementbindung 838.

Lipolyse durch Bac. pyocyaneus 1193; Einfluß des Diphtheriegiftes auf 972.

Lippen, Erkrankung bei Aktinomykose 320, 325, 337; bei Tuberkulose 494; Leprabacillen an 851.

Lokalisationsgesetz Cornets bei Tuberkulose 491.

Lokalreaktion nach Tuberkulinanwendung 567.

Lophophyton gallinae 81.

Löwe, Rotzinfektion 1108; Tuberkulose 465, 674.

Luft, Pyocyaneusübertragung durch 1186.

Luftwege s. „Respirationstraktus".

Lumbalflüssigkeit, Leprabacillen in 880.

Lunge, Erkrankung durch: Actinomyces 327, 330, 341, 347 (pathol. Histologie 350); fusiforme Bacillen 1008; Diphtheriebacillen 975; Hefen 180; Leprabacillen 849, 882; Rotzbacillen 1069, 1070, 1071 (pathol. Anatomie 1074, 1103); Schimmelpilze 31; Soorpilz 57; Sporotrichum 244; Streptotricheen 285, 286, 287. Tuberkelbacillen s. „Lungentuberkulose".

Lungenblutungen, Tuberkulindiagnostik bei 565.

Lungenspitzen, mechanische Disposition für Tuberkulose 498.

Lungentuberkulose 495, 497; Pathologie 486; Häufigkeit 491; Anteil an Gesamt-Tuberkulosemortalität 502; Infektionsquellen 502; Befunde verschiedener Tuberkelbacillentypen 457; Tuberkulindiagnostik 568; Tuberkulintherapie 586, 596, 597, 602, 603; Serumtherapie 684.

Lupus 494; Nachweis der Tuberkelbacillen 417, 418, 457, 471, 511; Tuberkulindiagnostik 567; Tuberkulintherapie 598, 601, 603; Serumtherapie 684; im Tierversuch 489.

— actinomycoticus 333.

Lutzsche Körner im Leprabacillus 812.

Lymphbahnimmunität bei Tuberkulose 665.

Lymphdrüsen und -wege, Verhalten bei: Aktinomykose 341; Diphtherie 935, 975; Lepra 868, 870, 881, 906; Rotz 1068, 1070, 1073; Tuberkulose 489, 500; Ulcus molle 1221.

Lymphocyten, Verhalten bei Tuberkulinbehandlung 611.

Lysine des Tuberkelbacillus 439.

Lysoform, Wirkung auf Tuberkelbacillen 449.

Lysol, Wirkung auf: Influenzabacillen 1274; auf Rotzbacillen 1097, 1098, 1100; auf Soorpilz 55; auf Tuberkelbacillen 449.

Lythin (v. Behring) 617.

M.

Maccaroni-Nährböden für Tuberkelbacillen 426.

Madurella mycetori 381.

Madurafuß 276, 365; klinische Erscheinungen 366; Gewebsveränderungen 376; Rumänische Form 381; Pilzvarietäten und deren ätiolog. Bedeutung 367, 377, 386; Kultur der Pilze 369; Systemstellung 380.

Magendarmkanal, Erkrankung bei: Aktinomykose 328, 331, 338; Blastomykose 179, 183; Diphtherie 956; Lepra 849, 857, 869, 870; Rotz 1074; Schimmelpilzinfektion 36; Soor 36; Tuberkulose 494 (s. auch „Darmtuberkulose").

Magenkrämpfe nach Tuberkulinanwendung 568.
Magensaft, Wirkung auf Rotzbacillen 1114.
Magnesium im Tuberkelbacillus 431; als Nährstoff für Pilze 11.
Makrophagen, Verhalten im Tuberkel 483.
Malachitgrün bei Färbung von Leprabacillen 808; von Tuberkelbacillen 396, 397; Wirkung auf Rotzbacillen 1097, 1098.
Mallease 1159.
Mallein 1119, 1125, 1129; chem. Natur 1128; diagnostische subkutane Anwendung 1128; Beurteilung der Reaktion 1133; atypische Reaktionen 1132; kutane Anwendung 1141; Conjunctivalreaktion 1138; therapeutische Bedeutung 1135.
Malleosation 1116.
Malleus s. „Rotz".
Maltose-Nährböden für: Diphtheriebacillen 952; Hautpilze 65; Soorpilz 50; Sporotrichum 241; Tuberkelbacillen 428.
Mamma s. „Brustdrüse".
Mangan in Pilzzellen 11; in Tuberkelbacillen-Nährböden 428.
Mannit-Nährböden für: Diphtheriebacillen 952; Soorpilze 50; Sporotrichum 241; Tuberkelbacillen 428.
Maraglianos Tuberkuloseserum 680.
Margarine, bovine Tuberkelbacillen in 515.
Marmorecks Tuberkuloseserum 682.
Masern, hämoglobinophile Bakterien im Blut bei 1282, 1284; Tuberkulose nach 531; Tuberkulinreaktion bei 576.
Mastigokladium 19, 31, 213.
Mastoiditis durch Bac. pyocyaneus 1206.
Maul- und Klauenseuche, Aktinomykose als Sekundärinfektion bei 319, 325.
Maultier, Rotzinfektion 1106; Sporotrichose 236; Gewinnung von Tuberkuloseserum bei 675, 678.
Maus, Empfänglichkeit für: Actinomyces 318; Bac. fusiformis 1007; Bac. pyocyaneus 1201, 1203; Bac. pseudotuberculosis 779, 782, 783, 786; Diphtheriebacillus 960, 1027; Favuspilz 68, 74, 79—82; Influenzabacillus 1275; Kaltblütertuberkelbacillen 759, 762; Leprabacillus 823, 829, 830; Rhinosklerombacillus 1249; Rotzbacillus 1111; Soorpilz 60, 61; Sporotrichumpilze 236, 237; Sproßpilze 190, 192, 194; Streptotricheen 274, 282, 284, 363; Tuberkelbacillen des Typus bovinus 455, 456; des Typus gallinaceus 467, 469.
— Immunisierung gegen Tetanus 1014.
Mediastinaldrüsen, Tuberkuloseinfektion 489, 490.
Meerschweinchen, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316, 317; Bac. pyocyaneus 1201, 1203; Bac. pseudotuberculosis hominis 782, ovis 786, murium 783, rodentium 776, 779; Blastomyceten 187; Diphtheriebacillen 956, 960—962, 1027; Favuspilz 75, 80; Influenzabacillus 1275; Kaltblütertuberkelbacillen 750, 752, 755, 758, 759, 762, 765; Keuchhustenerreger 1305, 1306; Leprabacillen 823, 825, 826, 828, 830; Rhinosklerombacillen 1248, 1249; Rotzbacillen 1110; Schimmelpilzsporen 42; Sporotrichosepilze 236, 237; Sproßpilze 190, 192, 194; Streptotricheen 274, 275, 278, 281, 284, 286, 288, 295, 383; Trichophytiepilze 104; Tuberkelbacillen des Typ. hum. 461, Typ. bovin. 455, Typ. gallin. 467.
— Immunisierung gegen Diphtherie 1017.
— Verwendung zum Tuberkelbacillen-Nachweis 415; zur Tuberkulin-Wertbestimmung 555; zu Tuberkulose-Immunisierungsversuchen 663, 672.
— Wirkung saprophytischer säurefester Bacillen bei 470.
Meiostagminreaktion bei Leprösen 837.
Membranbildung bei: Diphtheriebacillen 942; bei Hefepilzen 159; bei Pilzzellen 11.
Membranen bei Diphtherie s. „Pseudomembranen".
Meningitis durch: Actinomyces 329; Bac. pyocyaneus 1208, 1209; Cladothrix 334; Influenzabacillen 1277, 1283; Leprabacillen 880; Rotzbacillen 1076; Tuberkelbacillen 458, 594.
Menstruation, Berücksichtigung bei Tuberkulintherapie 588.
Menthol als Beize bei Tuberkelbacillen-Färbung 397.
Mesenterialdrüsen-Tuberkulose 491, 495, 512, 515; bovine Tuberkelbacillen bei 457, 458.
Mesomyceten 2.
Metallsalze, Wirkung auf Rotzbacillen 1095.
Metastasen bei Aktinomykose 327, 332; bei Soor 57; bei Tuberkulose 691.
Methylenblau bei Färbung von: Diphtheriebacillen 942, 944, 945; Influenzabacillen 1262, 1264; Leprabacillen 807, 808, 813; Rotzbacillen 1081; Streptobacillus Ducrey 1224, 1227; Tuberkelbacillen 395, 397.
— Wirkung bei Lepra 912; auf Rotzbacillen 1097.
Methylgrün bei Färbung des Diphtheriebacillus 945; des Streptobac. Ducrey 1227.

Methylviolett bei Färbung von: Leprabacillen 808; Rhinosklerombacillen 1244; Rotzbacillen 1082; Tuberkelbacillen 396.
— Wirkung auf Rotzbacillen 1098.
Micromyces Hoffmanni 267.
Micrococcus tetragenus als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
Microsporon Audouini-Gruby Sabouraud 90.
— furfur 63, 123, 127.
— canis, lanosum 91.
— minutissimum 63, 129, 130.
— velveticum, umbonatum, tardum, felineum, equinum, tomentosum, fulvum, villosum, pubescens 92.
Mikrosporie, Klinische Erscheinungen 86; Histologie 88; Immunität 93; Diagnose 117; Prognose 118; Prophylaxe 119.
Milben, Lepraübertragung durch 854.
Milch als Infektionsquelle für Lepra 852; für Perlsuchtinfektion 511, 512, 513.
— als Nährboden für: Actinomyces 314; Bac. pyocyaneus 1188; Cladothrix 296; Kaltblütertuberkelbacillen 761; Leptothrix 297; Pseudotuberkulosebacillen 778, 783; Rhinosklerombacillen 1248; Rotzbacillen 1089; Soorpilz 50; Sporotrichum 241; Streptotricheen 293—296, 363, 370, 375; Tuberkelbacillen 426.
— Vorkommen und Haltbarkeit von: Diphtheriebacillen 955, 984; Rotzbacillen 1105; Pseudotuberkelbacillen 777; Tuberkelbacillen 448, 512, 728, 734; Tuberkuloseantikörpern 682.
Milchagar, Wachstum des Bac. pyocyaneus 1190, 1192.
Milchzucker bei Herstellung von Tuberkulosevaccins 668, 740.
Miliartuberkel 392.
Miliartuberkulose, Entstehung 692; Befunde verschiedener Tuberkelbacillen-Typen 458; Komplementbindungsreaktion bei 608; Tuberkulinreaktion bei 693; als Kontraindikation der Tuberkulintherapie 594.
Millons Reagens, Verhalten des Tuberkulins gegen 553, 554.
Milz, Erkrankung bei: Aktinomykose 327, 332, 346; bei Lepra 881; bei Rotz 1075; bei Tuberkulose 488, 489.
— Vorkommen von Diphtheriebacillen in der 975.
Milzbrandbacillus, Wirkung des Bac. pyocyaneus und der Pyocyanase auf 1196, 1197.
Mischinfektionen durch Influenzabacillen 1283; durch Tuberkelbacillen verschiedener Typen 459, 473; bei Ulcus molle 1227; als Kontraindikation der Tuberkulintherapie 594.
Mischkulturen, Verhalten des Bac. pyocyaneus in 1186; des Diphtheriebacillus 955, 957.
Mischmilch, Häufigkeit des Tuberkelbacillengehaltes der 514.
Mistbacillen Möllers 470.
Mitralinsuffizienz s. „Herzfehler".
Mittelohrentzündung durch Diphtheriebacillen 938, 975; durch Influenzabacillen 1277, 1281; durch Pyocyaneusbacillen 1206; durch Tuberkelbacillen 501.
Mohrrüben-Nährböden für Rotzbacillen 1089; für Tuberkelbacillen 426, 466.
Molche, Kaltblütertuberkelbacillen bei 762.
Molken als Nährböden für Pilze 13.
Molluscum contagiosum, Bez. der Sproßpilze zum 194.
Monilia albicans s. „Soorpilz".
— candida 16, 53.
Monilien 3, 19.
Monospora bicuspidata 187.
Moos, säurefeste Bacillen auf 760.
Morbiditätsstatistik der Tuberkulose 532.
Morosche Salbenreaktion (Tuberkulin) bei Tuberkulösen 577; bei Leprösen 909.
Mortalitätsstatistik der Tuberkulose in Bez. zur Infektionsgefahr 532; zur Erblichkeitsfrage 524.
Morvanscher Symptomenkomplex bei Lepra 869.
Moschuspilz 18.
Moskitos s. „Mücken".
Muchsche Granula im Leprabacillus 807, 811, 876; im Tuberkelbacillus 399, 402, 416.
Mucin im Tuberkelbacillus 434.
— -bildung durch Bac. pyocyaneus 1204.
Mücken als Lepraüberträger 854; Sproßpilze bei 188.
Mucor mucedo, racemosus, stolonifer, rhizopodiformis, corymbifer 24.
— pusillus 25.
— ramosus 26.
— niger, conoides 27.
— mellitophthorus 37.
Mucoraceen 23; Allgemeinerkrankungen durch 39.
Mundhöhle, Erkrankung durch: Actinomyces 328; Bac. fusiformis 1007, 1008; Leprabacillus 851; Rotzbacillus 1071; Soorpilz 53; Tuberkelbacillen 457, 494.
Muskardine der Seidenraupen 17.
Muskeln, Erkrankung bei Aktinomykose 327, 332, 346; bei Lepra 880; bei Rotz 1076.
Muskelzucker, Einfluß auf Diphtheriegiftbildung 966.

Mutilation bei Lepra 869.
Mutterkorn 17.
Muttermilch als Infektionsquelle für Tuberkulose 516.
Mycel der Hyphenpilze 2; Sproßmycel 3; fruktifizierender Teil 5.
— des Actinomyces 307; der Streptothrix Madurae 370; der Trichomyceten 268.
Myceten s. „Hyphenpilze".
Mycetoma pedis s. „Madurafuß".
Mycobacterium tuberculosis 405.
Mycoderma 158, 213.
Mykomyceten 1.
Myocarditis als Kontraindikation für Tuberkulinanwendung 565.

N.

Nabelinfektion der Neugeborenen durch Bac. pyocyaneus 1206.
Nägel, Erkrankung durch: Blastomyceten 178; durch Favus 77; durch Trichophytiepilze 82, 93, 110.
Nagelschmutz, Tuberkelbacillen in 489.
Nagetiere, Pseudotuberkulose der 776.
Nährböden für Tuberkulingewinnung 551—554, albumosefreie 426, 442, 592.
Nahrungsmittel als Infektionsquelle für Diphtherie 983; für Lepra 857; für Tuberkulose 495, 507.
Naphthylamin bei Diphtherie-Immunisierung 1019.
Nasenhöhle, Erkrankung durch bzw. Vorkommen von: Actinomyces 342; Diphtheriebacillen 936, 973; Fadenpilze 34; Leprabacillen 848, 851, 905; Rhinosklerombacillen 1237; Rotzbacillen 1068, 1070, 1071, 1101; Soorpilze 53, 57; Tuberkelbacillen 490, 495, 505, 526, 531.
Nastin als Antigen 837; bei Lepra 817, 913; als Lösungsmittel für Tuberkelbacillen 630.
Natrium, glykocholsaures, Ausflockungsreaktion bei Lepra 830.
— ölsaures, Wirkung auf Tuberkelbacillen 629, 670, 740.
Natronlauge, Wirkung auf Rotzbacillen 1097, 1098; auf Tuberkelbacillen 670.
Nebenhodenentzündung s. „Epididymitis".
Nebennieren, Erkrankung bei Diphtherieinfektion des Meerschweinchens 956; bei Lepra 882.
Neissers Diphtheriebacillenfärbung 943.
Nekrosen durch Leprabacillen 890.
Nephritis als Kontraindikation für Tuberkulindiagnostik 565, für Tuberkulintherapie 595, 596.
Nervensystem, Erkrankungen durch Diphtheriegift 970; bei Lepra 840, 870, 878, 879, 897; Zulässigkeit der Tuberkulinanwendung bei Krankheiten des 565.
Netz, Verhalten bei intraperit. Tuberkuloseinfektion 490.
Neugeborene, Tuberkulinreaktion 560.
Neurin, Wirkung auf Rotzbacillen 1114, auf Tuberkelbacillen 630, 670, 740.
Neurolepride 877.
Neutralfette im Tuberkelbacillus 432; zur Konservierung von Tuberkulosevaccins 617.
Neutuberkulin, therapeutische Verwendung 589, 591, 596.
Nieren, Erkrankungen bei: Aktinomykose 327, 332, 346; Lepra 882; Pyocyaneusinfektion 1209; Rotz 1075; Tuberkulose 488 (Tuberkulindiagnostik 569, Tuberkulintherapie 591, 597);
— Vorkommen von Diphtheriebacillen 975.
Nocardia Dori s. „Sporotrichum Dori".
— farcinica s. „Streptothrix farcini bovis".
Noma, fusiforme Bacillen bei 1008, 1009; Soorpilze bei 57.
Nonnenraupen, Sproßpilze bei 188.
Normalagglutinine gegen Rotzbacillen 1152.
Normalserum, Verwendung bei Tuberkuloseimmunisierung 674.
Norwegen, Tuberkulosehäufigkeit in 535.
Nosoparasiten, Leprabacillen als 840.
Nuklein im Tuberkelbacillus 434, 435.
Nukleoproteid des Tuberkelbacillus 435.

O.

Obduktionsbefunde bei: Aktinomykose 328, 335, 346; Diphtherie 939; Influenza 1279; Lepra 871; Pseudotuberkulose der Nager 779; Rhinosklerom 1238; Rotz 1072; Tuberkulose 486, 555, 566, 576.
Oedeme bei Rotz 1103.
Oelseifen, Wirkung auf Tuberkelbacillen 670, 740.
Oesophagus als Eintrittspforte des Actinomyces 328, des Soorpilzes 53, 57; der Tuberkelbacillen 494.
Ohr, Erkrankung durch: Actinomyces 329, 330; Bac. pyocyaneus 1202, 1206; Schimmelpilze 31; Pilze 33; Soorpilz 53.
Ohrringe als Infektionsquelle für Hauttuberkulose 494.
Oidien 3, 19, 164.
Oidiomykosen 19, 181.

Oidium albicans 164; s. auch „Soorpilz".
—cutaneum 19, 213.
—lactis 164.
Olpidiaceen 15.
Onychomycosis trichophytina 110.
Oogonium der Hyphenpilze 10.
Oomyceten 1.
Oospora 267, 269.
—canina Sabrazès 80.
—proteus 284.
Oosporenbildung der Hyphenpilze 6, 10.
Ophthalmoreaktion s. „Conjunctivalreaktion".
Opsonine bei: Aktinomykose 329; bei Lepra 837; bei Pseudotuberkulose der Nager 781; bei Rotz 1167; bei Sporotrichose 236; bei Tuberkulose 607, 685.
Orcein bei Färbung des Actinomyces 308; des Streptobacillus Ducrey 1227.
Orchitis s. „Hodenerkrankung".
Organbrei, Wirkung auf Tuberkelbacillen 669.
Organdisposition bei Tuberkulose 526.
Organextrakte in Tuberkelbacillennährböden 426.
Origanumöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Orseille bei Färbung des Actinomyces 308.
Ortho-Toluidin als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.
Osmiumsäure bei Leprabacillenfärbung 807, 810, 812.
Osteomyelitis durch Influenzabacillen 1277; durch Rotzbacillen 1076.
Otitis s. „Ohr".
Otitis media s. „Mittelohr".
Otomykosen 33.
Ovarien, Erkrankung bei Lepra 882.
Oxytuberkulin nach Hirschfelder 626.
Ozaenabacillen, Beziehung zu den Rhinosklerombacillen 1250, 1253.

P.

Palmitinsäure im Tuberkelbacillus 432.
Pankreas, Erkrankung bei Lepra 882.
Pankreatin bei Tuberkelbacillen-Anreicherung 410.
Papagei, Empfänglichkeit für: lepraähnliche Erkrankungen 820; Tuberkelbacillen des Typ. hum. 464, 465, des Typ. bovin. 455, 457, des Typ. gallin. 467, 469.
Paraleprose 865.
Paralyse, Tuberkulinanwendung bei progressiver 615.
Paratuberkelbacillen 774.
Paratyphustoxin, Wirkung auf menschliche Haut 559.
Parendomyces Balzeri 213.
Pellagra, Beziehungen der Schimmelpilze zur 37.
Pemphigusblasen bei Lepra 869, 875, 902; bei Sporotrichose 244.
Penicillium, Strangbildung 5; Konidienbildung 6.
—brevicaule 30.
—crustaceum (glaucum) 29.
—minimum 30.
Pensionate, Trichophytieübertragung in 83.
Pepsin-Salzsäure, Wirkung auf Tuberkulin 554, 584.
Pepsin-Trypsinagar, Wachstum der Diphtheriebacillen 949.
Peptone, Bedeutung für Diphtheriegiftbildung 965.
Peptonwasser, Wachstum der Rhinosklerombacillen 1246.
Pericarditis, Diphtheriebacillen bei 975; Influenzabacillen bei 1283.
Periostitis durch Rotzbacillen 1076.
Periphlebitis bei Lepra 883.
Periproctitis actinomycotica 332.
Perisporiaceen 17, 27.
Perithecium 27.
Peritonitis durch: Actinomyces 332; Bac. pyocyaneus 1208; Influenzabacillen 1277; Tuberkelbacillen 457, 490 (Tuberkulindiagnostik 569, Tuberkulintherapie 597).
Perityphlitis actinomycotica 331.
Perkutanreaktion auf Tuberkulin 577.
Perlsucht 451; Beziehungen zur Tuberkulose des Menschen 451, 465, 510; Komplementbindung bei 609; kongenitale Infektion 523, 525; Tuberkulindiagnostik 703, 712; Immunisierung gegen 663, 664, 703, 719.
Perlsuchtbacillen, Morphologie u. Färbbarkeit 453, 623; Variabilität 474; Temperaturanforderungen 445; Haltbarkeit in Kulturen 446; kulturelles Verhalten 454; Tierpathogenität 455; Verbreitung 457; als Krankheitserreger beim Menschen 457; Verhalten im Kaltblüterorganismus 474; Verwendung zu Tuberkulose-Immunisierungsversuchen 673; Virulenz für Hühner 475.
Perlsuchttuberkulin 441, 622; Anwendung bei Rindern 709.
Peronosporaceen 15.
Persistenz der Diphtheriebacillen im Rachen 977, 981.
Pertussis s. „Keuchhusten".

Pferd, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316, 324, 347; Bac. pseudotuberculosis rodentium 779; Blastomykose 186; Diphtheriegift 1027; Favus 68, 82; Mikrosporon 92; Rotz 1168, 1169; Schimmelpilze 33, 34; Sporotrichose 236; Streptotricheen 275, 276; Trichophyton 104, 105, 113, 114; Tuberkulose 457, 468, 469 (Tuberkulinreaktion 577, 711, 714).
— Gewinnung von Tuberkuloseserum bei 675, 676, 678, 679, 681.
— Immunisierung gegen Diphtherie 1023, 1025, 1028.
— Normaltemperatur 711.
Pferdeblut- bzw. -serum-Nährböden für: Bac. fusiformis 1005; Keuchhustenbacillen 1303; Tuberkelbacillen 423.
Pferdeserum, Verwendung bei Tuberkulosebehandlung 675.
Pflanzennährböden für Rotzbacillen 1090; für Tuberkelbacillen 426, 466.
Pflasterepithel als Schutzwall gegen Tuberkuloseinfektion 494.
Phagocytose der: Kaltblütertuberkelbacillen 751, 756; Leprabacillen 825; Streptobac. Ducrey 1233; Tuberkelbacillen 607, 685.
Pharynx, Erkrankung bei: Aktinomykose 329; Influenza 1281; Leptothrixmykose 289; Rhinosklerom 1238; Rotz 1074; Tuberkulose 494, 496.
Phenol zur Konservierung von Diphtheriegift 968.
Phenolkalkwasser, Wirkung auf Rotzbacillen 1098.
Phloridzin, Wirkung auf Rotzimmunität 1120.
Phosphor bei Lepratherapie 912; als Nährstoff für Pilze 11.
Phosphorsäure im Tuberkelbacillus 431, 434, 435.
Phthisoremid 585.
Phykomyceten 1, 15.
Phytophthora infestans 16.
Piedra Columbia, nostras, nodosa 131.
Pikrinsäure bei Färbung von Actinomycespräparaten 308; Tuberkelbacillenpräparaten 397.
Pikrokarmin bei Färbung des Actinomyces 308.
Pilze s. „Hyphenpilze".
Pilzmycelium der Trichomyceten 268.
Pityriasis sporotrichotica 244.
— versicolor 121; Häufigkeit, Verbreitung, Disposition 122; Ansteckung 123; klinische Erscheinungen 126; Histologie u. Morphologie des Pilzes 127; Diagnose 128.
Placenta, Durchtritt der Tuberkelbacillen durch 522; Verwendung für Tuberkelbacillennährböden 426.
Plasmon, Tuberkelbacillen in 515.
Plasteinphänomen in Pyocyaneus-Kulturfiltraten 1193.
Plaut-Vincentsche Angina 1003.
Pleomorphismus bei: Bac. pyocyaneus 1186; Hyphenpilzen 10; Influenzabacillen 1263; Keuchhustenbacillen 1302.
Pleura, Erkrankung bei: Aktinomykose 331, 333; Diphtherie 975; Influenza 1281; Lepra 883.
— als Kontraindikation für Tuberkulintherapie 596.
Pneumonie durch: Bac. pyocyaneus 1208, 1209; Influenzabacillen 1278; Tuberkelbacillen 486, 490.
— Tuberkulose als Folge genuiner 531.
— Tuberkulinreaktion bei 576.
Pneumokokken als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487; als Symbionten des Influenzabacillus 1272, 1275; Wirkung der Pyocyanase auf 1198.
Poikilothermen s. „Kaltblüter".
Polfärbung bei: Diphtheriebacillus 933; Influenzabacillus 1264; Keuchhustenbacillus 1301; Streptobacillus Ducrey 1224; Tuberkelbacillus 400.
Polysérite lépreuse 883.
Präzipitine bei Rotz 1155; bei Sporotrichose 236; bei Tuberkulose 685; bei Tuberkulinbehandlung 606.
Preußen, Tuberkulosemorbidität 532, 535.
Primäraffekte bei Lepra 847, 848, 850.
Proteina aquosa Maraglianos 680.
Protenoide im Tuberkelbacillus 435.
Proteolyse durch Bac. pyocyaneus 1192.
Pseudoaktinomykose 302; Streptotricheen bei 281, 363.
Pseudodiphtheriebacillen, Differenzierung vom Diphtheriebacillus 943, 950, 962, 979; bei Lepra 817; als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
Pseudoinfluenzabacillen 1296.
Pseudolepra (Plehn) 905.
Pseudomembranen bei Diphtherie 932, 934, 935; Erzeugung bei Tieren 958, 961; Wirkung des Diphtherieserums auf 1040.
Pseudoperlsuchtbacillen, Immunisierung mit 673, 737; Tuberkulin aus 625.
Pseudopestbacillen 780.
Pseudorotzbacillen 778, 781.
Pseudotuberkelbacillen 470.
Pseudotuberkulose durch: Bac. paratyphi B 781; Cladothrix 279, 296, 334; Pseudotuberkelbacillen 775; Schimmelpilze 31; Streptotricheen 271, 274—279, 282, 284, 288, 295.
— der Maus 781; des Menschen 781; der Nagetiere 776, klinische Erscheinungen 771, Obduktionsbefund und Immunität 780; des Schafes 784.

Puccina graminis 18.
Pulpa bacillaris Maraglianos 680.
Pusteln bei Rotz 1072.
Pyelitis durch Influenzabacillen 1281, durch Streptotricheen 244.
Pyobacillose des Schafes 784.
Pyosalpinx durch Influenzabacillen 1282.
Pyocyanase 1197; Wirkung auf Diphtheriebacillen 938; auf Diphtheriegift 969; auf Ruhrbacillen 1198.
Pyocyaneus s. „Bac. pyocyaneus“.
Pyocyaneus-Antitoxin 1210.
Pycyaneus-Infektion 1185.
Pycyaneusprotein (Honl) 1199.
Pyocyanin 1185, 1189.
Pyocyanolysin 1194.
Pyoktanin bei Färbung des Diphtheriebacillus 945; Wirkung bei Soor 55.
Pyoxanthose 1190.
Pyrenomyceten 17.
Pyrogallussäure als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.

Q.

Quecksilber, Anwendung bei Lepra 911.
Quecksilberoxycyanid, Wirkung auf Rotzbacillen 1098.
Quecksilbersulfat, Wirkung auf Tuberkulin 553.

R.

Rachenschleimhaut, Erkrankung bei: Aktinomykose 328, 337; Diphtherie s. „Diphtherie“; Lepra 851; Leptothrixmykose 289; Soor 55; Tuberkulose 496.
Rasselgeräusche, Veränderung durch Tuberkulinbehandlung 602.
Rassendisposition bei Lepra 859.
Ratte, Empfänglichkeit für: Diphtherie 960, 1027; Favus 74, 80, 82; Kaltblütertuberkelbacillen 759, 762; Lepra 821, 823, 824, 826; Pseudotuberkulosebacillen 779; Rotzbacillen 1106; Sporotrichose 236, 237; Sproßpilze 190, 191, 192; Tuberkelbacillen des Typus bovinus 455, 456; des Typus gallinaceus 469.
— Immunisierung gegen Rotz 1106.
Ratten-Lepra 821; Agglutination bei 839; Komplementbindungsreaktion 837.
Raubtiere, Rotzinfektion 1108.
Raubvögel, Tuberkuloseinfektion 464, 469.
Raupen, Tuberkuloseversuche an 751
Rauschbrandtoxin, Wirkung auf menschl. Haut 559.
Reagine bei Tuberkulinbehandlung 604, 605.
Reaktion der Nährmedien für: Diphtheriebacillen 948; Pilze 12; Rotzbacillen 1084; Tuberkelbacillen 425;
— spezifische des Körpers auf Tuberkulin 609, 611, s. auch „Tuberkulinreaktion“; Straußsche bei Rotz 1123.
Regenwürmer, Tuberkuloseversuche an 747, 763.
Reh, Aktinomykose bei 324.
Reinfektion im Tuberkulose-Tierversuch 665.
Reiz, mechanischer bei Tuberkelbildung 485.
Rektum, Erkrankung bei Aktinomykose 332, 333; bei Tuberkulose 495.
Reptilien, Spontantuberkulose 748.
Resistenz der Diphtheriebacillen 953; Influenzabacillen 1272; Pseudotuberkelbacillen 778, 783, 786; Rotzbacillen 1091; Tuberkelbacillen 446.
Resorcin als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397; bei Lepratherapie 912; Wirkung auf Influenzabacillen 1274.
Respirationstraktus als Eintrittspforte für: Actinomyces 328, 330, 347; Influenzabacillus 1277; Leprabacillen 848; Tuberkelbacillen 495.
Reticulum des Tuberkels 484.
Rhinitis durch Diphtheriebacillen 936, 986; durch Influenzabacillen 1277, 1281; durch Rotzbacillen 1071.
Rhinoreaktion auf Tuberkulin 584.
Rhinosklerin 1251.
Rhinosklerom 1237; Gewebsveränderungen 1238; spezifische Reaktionen 1250; spez. Behandlung 1251.
Rhinosklerombacillus 1239, 1244; kulturelles Verhalten 1245; Tierpathogenität 1248; Topographie in der Geschwulst 1240; ätiol. Bedeutung 1254; Stellung zu anderen Kapsel- und schleimbildenden Bakterien 1253.
Rhodankalium-Nährböden für Diphtheriebacillen 950.
Riesenschlange, Kaltblütertuberkelbacillen bei 760.
Riesenzellen in Actinomycesdruse 303; im Tuberkel 483.
Rind, Empfänglichkeit für: Aktinomykose 316, 324, 335, 352; Blastomykose 187; Diphtherie 960, 1027; Favus 82; Pseudotuberkelbacillen 777, 822; Rotz 1106; Schimmelpilze 33; Streptotricheen 273, 275, 364; Trichophytie 113, 114; Tuberkelbacillen des Typ. bovin. 455, 456, des Typ. human. 462, 472, des Typ. gallin. 468, 469 (Tuberkulinreaktion bei 577); s. auch „Perlsucht“.
— Herstellung von Tuberkuloseserum an 678, 681.
— Immunisierung gegen: Diphtherie 1023; Rotz 1106; Tuberkulose 663, 664.

Rind, Normaltemperatur 711.
— Wirkung säurefester saprophyt. Bakt. bei 470.
Rindergalle, Wirkung auf Rotzbacillen 1115.
Rinderpassagen, Wirkung auf bovine Tuberkelbacillen 472.
Rinderserum als Nährboden für: Actinomyces 312; Bac. pseudotuberculosis rodentium 778; Diphtheriebacillen 946; Rotzbacillen 1086; Tuberkelbacillen 420, 422.
Rindertuberkulose s. „Perlsucht“.
Rindertuberkulosebacillus s. „Perlsuchtbacillus“.
Rindertuberkulin s. „Perlsuchttuberkulin“.
Ringelnatter, Tuberkulose bei 748, 762; Verhalten von Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Rohlecithin in Tuberkelbacillennährböden 426.
Rohtuberkulin bei Diagnose der Rindertuberkulose 713; Prüfung und Dosierung 714.
Röntgenstrahlen, Wirkung auf Diphtheriegift 969; bei Lepra 915; bei Rhinosklerom 1251.
Rostpilze 18.
Rotz, Geschichtliches 1063; Geographisches 1167; klinische Erscheinungen beim Menschen 1071; beim Pferde 1068, 1069; pathol. Anatomie 1072; Infektionswege 1100; bakt. Diagnose 1120; Serumdiagnostik 1144 (Agglutination 1145, Präzipitation 1155, Komplementbindung 1160, Opsonine 1167, Anaphylaxie 1169); natürl. Immunität und Empfänglichkeit der Tiere 1106, 1113; Malleinreaktion 1125; spezif. Hautreaktionen 1141; Schutzimpfungen 1116; Serumtherapie 1118; Desinfektionsmaßnahmen 1099.
Rotzbacillus, Morphologie 1077; chem. Zusammensetzung 1080; Färbbarkeit 1081; kulturelles Verhalten 1084; Resistenz 1091; Verhalten im Organismus 1100; Ausscheidung 1105; Toxinbildung 1116; Virulenzschwankungen 1114; Nachweis in Schnitten 1082; Differenzierung vom Bac. pseudotubercul. rodentium 780.
Rotzserum 1118.
Rückenmark, Erkrankung bei Lepra 879, 889, 897, 898; bei Rotz 1076.
Ruhr, Streptotricheen bei 288.
Ruhrbacillen, Wirkung der Pyocyanase auf 1198.
Rußland, Tuberkulosehäufigkeit in 535.

S.

Saccharomyceten 158.
Saccharomyces apiculatus parasiticus 187.
Saccharomyces canis 190.
— granulomatodes 190.
— lithogenes 159, 190.
— neoformans 190.
Saccharose, Verhalten des Diphtheriebacillus 952; des Soorpilzes 50; des Sporotrichum 241; des Tuberkelbacillus 428.
Safranin bei Färbung des Actinomyces 308; des Rhinosklerombacillus 1244.
Salamander, tuberkuloseartige Erkrankung beim 746, 762.
Salbenreaktion, Morosche 577.
Salicin in Tuberkelbacillennährböden 429.
Salicylsäure bei Lepratherapie 912, 914; Wirkung auf Influenzabacillen 1273.
Salpetersäure bei Färbung der Influenzabacillen 1274; der Tuberkelbacillen 396.
Salvarsan, Anwendung bei Lepra 911.
Salze, gallensaure, Wirkung auf Tuberkelbacillen 671.
Salzsäure bei Färbung von: Influenzabacillen 1274; Leprabacillen 809; Tuberkelbacillen 397.
— Wirkung auf: Diphtheriegift 969; Rotzbacillen 1097; Tuberkulin 553.
Samen s. „Sperma“.
Samenstrang, Aktinomykose 346, 347.
Sammelmolkereien, tuberkelbacillenhaltige Milch aus 514.
Sana, Tuberkelbacillengehalt 515.
Santalöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Saprolegniaceen 16.
Saprophytien 121.
Sarkosin in Tuberkelbacillen-Nährböden 429.
Sauerstoffbedürfnis bei Actinomyces 314; Diphtheriebacillus 947; Influenzabacillus 1269; Keuchhustenbacillus 1304; Pilzzellen 12; Tuberkelbacillen 445.
Säugetiere, Blastomykose der 186.
Säugetiertuberkulose s. „Perlsucht“.
Säugetiertuberkelbacillus s. „Perlsuchtbacillus“.
Säuglinge, Tuberkulinreaktion der 560, 575; Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit von der Mutter auf 612.
Saugorgane der Hyphenpilze 4.
Säurebildung der Diphtheriebacillen 951; der Rotzbacillen 1090.
Säurefeste Bakterien, saprophytische 470; Unterscheidung von Tuberkelbacillen 414; Wirkung bei Tieren 470; Tuberkuline aus 623.

Säurefestigkeit der Kaltblütertuberkelbacillen 749; der Leprabacillen 806, 808, 812; der Tuberkelbacillen 397.
Säurefuchsin bei Färbung des Actinomyces 308; des Madurapilzes 368.
Säuren, Wirkung auf Diphtheriegift 969; auf Soorpilz 55; auf Tuberkelbacillen 449.
Scabies, Lepraübertragung bei 855.
Schaf, Empfänglichkeit für: Aktinomykose 316, 324, 349; Diphtheriegift 1027; Pseudotuberkelbacillen 784, 786, 787; Rotz 1106; Schimmelpilze 33; Sproßpilze 190; Streptotricheen 276; Trichophytie 114; Tuberkelbacillen des Typ. bov. 455, 456, des Typ. hum. 464, 465; Tuberkulinprobe 711, 714.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum am 676, 677, 679.
— Immunisierung gegen: Diphtherie 1017, 1024, 1027; Tuberkulose 664.
— Normaltemperatur 711.
Schanker, weicher s. „Ulcus molle“.
— fusiforme Bacillen bei 1008; gemischter 1219; serpiginöser 1221; Nisbethscher 1222.
Scharlach, Diphtheriebacillen bei 938; Influenzabacillen bei 1284; Tuberkulose nach 531; Tuberkulinreaktion bei 576; Wirkung der Pyocyanase bei Sch.-Angina 1200.
Scheide s. „Vagina“.
Scheinfadenbildung s. „Fadenbildung“.
Schichtungsverfahren (Ascoli) bei Rotz 1157.
Schiffchenform des Streptobacillus Ducrey 1225, 1230.
Schildkröten, tuberkuloseartige Erkrankungen bei 746, 759, 762, 764, 767; Verhalten von Säugetiertuberkelbacillen in 474.
Schildkrötentuberkelbacillen 469, 474; Verwendung zu Immunisierungszwecken 674, 736.
Schildlaus, Sproßpilze bei 187.
Schilfsäckchen-Methode der Tuberkuloseimmunisierung 710, 730.
Schimmelpilze, Geschichtliches 20; Verbreitung, Lebensbedingungen 21; Giftbildung und Pathogenität 22; Erkrankungen durch 31, 39; Züchtungsmethoden 13.
Schlangen, tuberkuloseartige Erkrankungen 746, 748, 760, 765, 769; Tuberkelbacillen bei 469.
Schlangengift, Wirkung bei Lepra 912.
Schleimbildung, Schutzwirkung gegen Tuberkuloseinfektion 495, 526; durch Leprabacillen 807, 877.
Schleimhäute, Erkrankung bei Aktinomykose 328; bei Diphtherie 937, 973; bei Rhinosklerom 1237; bei Rotz 1068, 1070, 1071, 1074, 1101; bei Soor 53; bei Sporotrichose 244; durch Streptobacillus Ducrey 1220; bei Trichophytie 93, 112; bei Tuberkulose 489, 491, 520.
Schleimhautaffektionen, Tuberkulosedisposition durch 531; Berücksichtigung bei Tuberkulintherapie 588.
Schmierbrand des Getreides 18.
Schnecken, Kaltblütertuberkelbacillen bei 751, 762, 763.
Schnitte, Nachweis des Actinomyces 308; der Diphtheriebacillen 974; der Rhinosklerombacillen 1245; der Rotzbacillen 1082; des Streptobacillus Ducrey 1227; der Tuberkelbacillen 412, 414.
Schnupfen, Diphtheriebacillen bei 986; Influenzabacillen bei 1277.
Schulen, Diphtherieverbreitung in 984, 987; Trichophytieverbreitung in 83, 100, 119.
Schutzimpfungen gegen: Diphtherie 1048; Rotz 1116; Tuberkulose der Rinder 703, 719.
Schutzpockenimpfung, Lepraübertragung durch 847.
Schwammreiniger, Mykosen der 32.
Schwangerschaft Tuberkulosedisposition bei 531; als Kontraindikation für Tuberkulintherapie 595.
Schwarzwurz-Nährböden für Rotzbacillen 1089.
Schweden, Tuberkulosehäufigkeit in 535.
Schwefel in der Pilzzelle 11; Anwendung bei Lepra 914.
Schwefeleisen, Bildung in der Actinomycesdrüse 303.
Schwefelkohlenstoff, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Schwefelsäure bei Färbung von: Influenzabacillen 1274; Leprabacillen 809; Rotzbacillen 1096, 1097, 1100; Tuberkelbacillen 397.
Schweflige Säure, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1097.
Schwein, Empfänglichkeit für: Aktinomykose 317, 324, 346; Rotz 1107; Trichophytie 114; Tuberkelbacillen des Typ. bov. 455, 456, des Typ. human. 464, 465, des Typ. gallin. 468, 469; Tuberkulinprobe bei Tub. der 710.
— Normaltemperatur 711.
— Vorkommen lepraähnl. Erkrankungen beim 820.
— Wirkung saprophyt. säurefester Bakt. beim 470.
Schweineserum, Tuberkelbacillenzüchtung auf 423.
Schweiß, Rotzbacillen in 1105.

Scleritis tuberculosa, Tuberkulintherapie bei 593, 598.
Scutulum bei Favus 67; Pilzelemente im 71; Histologie 75.
Seborrhoebacillen 840.
Secale cornutum 17.
Sedimentierungsverfahren bei Tuberkelbacillennachweis 409.
Seefische, Tuberkuloseversuche bei 766.
Seequarantäneanstalten, Tuberkulinprobe bei eingeführten Rindern 708.
Sektionsbefunde s. „Obduktionsbefunde".
Sekundärinfektionen, Bedeutung für Entstehung der käsigen Pneumonie 486; s. auch „Mischinfektionen".
Selenin 625.
Septikämie, blastomykotische 171.
Serumdiagnostik bei: Aktinomykose 329; Rotz 1067, 1144.
Serumnährböden für: Actinomyces 312; Bac. fusiformis 1005, 1006; Bac. pseudotuberculosis 778, 783, 785; Diphtheriebacillen 946; Kaltblütertuberkelbacillen 761; Perlsuchtbacillen 454; Rotzbacillen 1068; Sporotrichumpilze 241; Tuberkelbacillen 422.
Serumtherapie bei: Diphtherie 1033, 1044, 1055; Lepra 913; Rotz 1118; Sporotrichose 236; Tuberkulose 675.
Silberimprägnierung der Leprabacillen 809; der Tuberkelbacillen 398.
Silbernitrat, Wirkung auf Rotzbacillen 1095, 1097, 1098; auf Soorpilz 55.
Silberpräparate, Anwendung bei Lepra 912; Wirkung auf Tuberkelbacillen 450.
Simuliden, Lepraübertragung durch 855.
Sklerom s. „Rhinosklerom".
Sklerotien bei Hyphenpilzen 4.
Skorbut, fusiforme Bacillen bei 1008.
Skrofulose, Entstehung 491, 500; Bedeutung der bovinen Infektion 517; Tonsilleninfektion 496.
Smegmabacillen im Urin, Unterscheidung von Tuberkelbacillen 413.
Smithsche Reaktion zur Unterscheidung der Tuberkelbacillentypen 460, 466.
Solutol und Solveol, Wirkung auf Rotzbacillen 1100.
Somatine (v. Behring) s. „Endotoxine".
Somatose in Tuberkelbacillen-Nährböden 421.
Sonnenlicht, Wirkung auf: Actinomyces 316; Diphtheriebacillen 954; Rotzbacillen 1092; Tuberkelbacillen 447, 669.
Soor, als Lokalinfektion 53; geogr. Verbreitung, Disposition, klin. Erscheinungen, pathol. Anatomie 54; Prophylaxe und Therapie 55; Diagnose 55, 59; Immunität 61; als Allgemeininfektion 57; bei Tieren 53, 58.
Soorpilz, Strangbildung bei 5; Morphologie 45; kulturelles Verhalten 48; Systemstellung 51; Giftwirkungen 60, 62; großporige Varietät 45; andere Varietäten 50; bei Gesunden 55.
Speichel, Leprabacillen in 851.
— zu Nährböden für: Bac. pyocyaneus 1190; für Rotzbacillen 1090; für Soorpilz 50.
Speiseröhre s. „Oesophagus".
Sperling, Empfänglichkeit für Typ. gallin. des Tuberkelbacillus 469.
Sperma, Leprabacillen in 852; Tuberkelbacillen in 521.
— zu Nährböden für Influenzabacillen 1270; für Tuberkelbacillen 426.
Spermatozoen, Wirkung der Pyocyaneuslipoide auf 1198.
Spezifizität der Leprabacillen 839; der Tuberkulinwirkung beim Meerschweinchen 557, beim Menschen 560.
Sphacelia 17.
Spielsachen, Resistenz der Diphtheriebacillen an 982.
Spinalganglien, Leprabacillen in 880.
Spirochäten bei Angina Vincenti 1004, 1009; Wirkung der Pyocyaneuslipoide auf 1198.
Sporangienbildung bei Hyphenpilzen 6, 7.
Sporen des Actinomyces 304, 307, 312, 314; der Hefezellen 160; der Hyphenpilze 2, 6, 7, 8, 10; der Sporotricheen 224; der Streptothrix Madurae 570; der Trichomyceten 268, 270; der Tuberkelbacillen 401, 403.
Sporotrichose 211; Geschichtliches 216; Häufigkeit, geogr. Verbreitung, klinische Formen, pathol. Anatomie 234; Serumdiagnose 236; bei Tieren 236.
— de Beurmann 242; Diagnose 245, 246; Verlauf und Prognose 252; Behandlung 253.
Sporotrichumpilze, Systemstellung 222, 242; Frage der Unität und Pluralität 225; Diagnose 224, 245; kulturelles Verhalten 226, 232; Pleomorphismus 230; mikroskop. Befunde in vivo 230; Aërobiose und Anaërobiose 234; Virulenz und Tierpathogenität 236; Fundorte, Vitalität und Resistenz 238; diastatische und Gärwirkungen 241.
Sporotrichum asteroides 227.
— Beurmanni 216, 226, 240.

Sporotrichum Dori 217, 227, 239.
— Gougeroti 227, 239, 240.
— Jeanselmi 227, 238.
— pyogenes 216.
— Schencki, 216, 226.
Sproßmycel bei Hyphenpilzen 3.
Sproßpilze 154; Morphologie 156; Biologie 160; Pathogenität für den Menschen 168; Parasitismus bei niederen Organismen 187; experiment. Untersuchungen u. Beziehungen zu anderen Krankh. 189; therapeutische Verwertung bei Furunkulose usw. 194.
Sputum, Aussehen bei Influenza 1261.
— Vorkommen und Nachweis von: mischinfizierenden Eitererregern bei Lungentuberkulose 487; Influenzabacillen 1278; Keuchhustenbacillen 1300; Leprabacillen 851; Rotzbacillen 1105; Tuberkelbacillen 409, 503, 505; bei Tuberkulinanwendung 568.
— Gewinnung von Tuberkelbacillenreinkulturen aus 420.
Sputum-Nährböden für Influenzabacillen 1272.
Stadtbevölkerung, Tuberkulosehäufigkeit 534.
Stallprobe v. Behrings 663.
Stallungen, Desinfektion bei Rotz 1099.
Staphylokokken als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487; als Symbionten des Influenzabacillus 1271; Wirkung der Pyocyanase auf 1197, 1198.
Stärke zu Tuberkelbacillennährböden 428.
Staub, Vorkommen von: Diphtheriebacillen 953; Leprabacillen 854; Pseudotuberkulosebacillen 777, 783; Tuberkelbacillen 505.
— Einfluß auf berufliche Tuberkulosedisposition 529, 534.
Staubbrand des Getreides 18.
Stäubcheninfektion bei Tuberkulose 503, 506.
Steinadler, Empfänglichkeit für Tuberkelbacillen 674.
Steinkohlenteer, Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Sterigmatocystis antacustica 32, 33.
Stichreaktion auf Tuberkulin 579, 591.
Stiefel, Lepraübertragung durch 853.
Stimmritze, Tuberkuloseinfektion 496.
Stinkgasspieße 1003.
Stolonen bei Hyphenpilzen 4.
Stomatitis, Wirkung der Pyocyanase bei 1200.
— actinomycotica des Rindes 344.
— ulcerosa, fusiforme Bacillen bei 1008.
Strafanstalten, Tuberkulosemortalität in 535.
Strahlenpilze 268; s. auch „Actinomyces“.
Straußsche Reaktion bei Rotz 1123; bei Impfung mit Bac. pseudotubercul. rodentium 779.
Streptobacillus Ducrey 1223; Morphologie 1224; kulturelles Verhalten 1228; Uebertragungsversuche 1232; Virulenz 1233; Darstellung in Schnitten 1227.
— pseudotuberculosis s. Bac. pseudotub.“.
Streptokokken, Einfluß auf Virulenz der Diphtheriebacillen 967; als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487; als Symbionten des Influenzabacillus 1275; Wirkung der Pyocyanase auf 1197, 1198.
Streptothrix 267, 270, 293.
— alba, flava, violacea 271.
— aurea, Foersteri 272, 334, 386.
— canis 363.
— caprae 275, 296.
— cuniculi 275.
— farcinica bovis 273, 296, 364.
— Gedaniensis 285, 294.
— japonica 286, 295.
— Lathridii 281, 295.
— Madurae 276, 293, 334, 367.
— odorifera 282.
— polychromogenes 276.
— proteus 284.
Streptotricheen bei Lepra 816, 817; Tuberkuline aus 625; s. auch „Trichomyceten“.
Streptotrichin 280, 281.
Streptotrichose der Lunge 279, 285; der Hunde 363.
Strohinfus, Wachstum der Streptothrix Madurae auf 369.
Strychnin bei Lepratherapie 912.
Sudan III bei Färbung des Actinomyces 308, 309.
Sublimat, Anwendung bei Lepra 911.
— Wirkung auf: Actinomyces 316; Diphtheriebacillen 954; Influenzabacillen 1273; Rotzbacillen 1096, 1097; Tuberkelbacillen 449; Tuberkulin 553.
Submaxillardrüsen, Aktinomykose 328; Tuberkulose 501.
Superinfektion bei tuberkulösen Tieren 665.
Sycosis parasitaria s. „Trichophytie“.
Symbiose des Influenzabacillus mit anderen Bakterien in Kulturen 1271.
Syphilis, Beziehungen der Lepra zur 903.
Syringomyelie, Beziehungen der Lepra zur 879, 880.

T.

Tabes, Wirkung der Pyocyaneusvaccine bei 1199.
Tageslicht s. „Licht“.

Tannin bei Lepratherapie 912; Wirkung auf Rotzbacillen 1097.
Tanzmäuse, Lepraimpfungen bei 825, 829.
Taphrinearten 17.
Taschentücher als Infektionsquellen für Lepra 853; für Lupus 494; für Tuberkulose 504, 506.
Taube, Empfänglichkeit für: Bac. pseudotubercul. rodentium 779; Bac. pyocyaneus 1201, 1203; Diphtheriebacillen 959, 960; Lepraimpfungen 823; Rotzbacillen 1106; Soor 59; Streptotricheen 275; Tuberkelbacillen 467; Kaltblütertuberkelbacillen 750.
Taubenblutagar, Wachstum der Influenzabacillen 1266.
Taubeneier, Züchtung des Actinomyces auf 312, 316.
Taubenmäster, Mykosen der 31.
Taubenpocken, Beziehungen der Sproßpilze zu 194.
Taurumanimpfung 728; Tuberkulinprobe nach 710.
Tebean 629.
Tebesapin 670.
Tellurnährböden für Diphtheriebacillen 950.
Temperatur-Anforderungen der Actinomyces 314; Diphtheriebacillen 947; Hefen 161; Influenzabacillen 1269; Kaltblütertuberkelbacillen 747, 755, 757, 759, 761; Pilze 12; Rotzbacillen 1084; Tuberkelbacillen 445, 466, 469.
Terpentinöl als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397; Wirkung auf Rotzbacillen 1096, 1097, 1098, 1137.
Tetanus, Geschichtliches über Immunisierung gegen 1014.
Tetragenuskokken als Mischinfektionserreger bei Lungentuberkulose 487.
Textilarbeiter, Tuberkulosehäufigkeit 529.
Thymen-Viktoriablau-Safranin-Methode zur Unterscheidung lebender und abgestorbener Leprabacillen 810, 811, 813, 877.
Thymol als Beize bei Tuberkelbacillenfärbung 397.
Thymusextrakt, Wirkung bei Rotz 1115, 1119; Züchtung der Rotzbacillen auf 1090.
Thyreoideapräparate, Anwendung bei Lepra 911.
Tierpassagen, Wirkung auf Rotzbacillenvirulenz 1115.
Tierlepra 820.
Tierpathogenität des Actinomyces 316; der Diphtheriebacillen 933, 956; der Influenzabacillen 1274; Pseudotuberkelbacillen 778, 782, 783; der Rhinosklerombacillen 1248; der Rotzbacillen 1106, 1113; der Tuberkelbacillen 455, 461, 471.
Tierversuche, diagnostische bei: Rotz 1122; Tuberkulose 414, 415, 452, 471.
— zur Feststellung der Tuberkuloseinfektionswege 488.
Tiger, Rotzinfektionen 1108; Tuberkuloseinfektion 674.
Tilgungsverfahren Nocards bei Rotz 1135.
Timotheebacillus 470; Verwendung zur Immunisierung gegen Tuberkulose 673, 737.
Tinea albigena 111.
— cruris 111.
— Sabouraudi, imbricata, intersecta, nigra, circinata 112.
Toluidinblau bei Färbung der Diphtheriebacillen 945, der Keuchhustenbacillen 1301.
Toluol, Diphtheriegiftkonservierung durch 968.
Tonsillen als Eintrittspforten von: Actinomyces 319, 322, 328, 329, 346; Diphtheriebacillen 935; Influenzabacillen 1281; Leprabacillen 851; Leptothrix 289; Soorpilz 55, 58; Tuberkelbacillen 491, 494, 496; Ulcus molle auf 1221.
Torula Gougeroti 227, 239, 240.
Toxalbumine des Tuberkelbacillus 439.
Toxinbildung bei: Bac. pseudotuberculosis ovis 786; Influenzabacillen 1275; Sporotrichumpilzen 240; Tuberkelbacillen 439, 686.
Toxinimmunität bei Tuberkulose 528.
Toxomucin im Tuberkelbacillus 434.
Toxoproteide des Tuberkelbacillus 439.
T. R., 443, 668; therapeutische Verwendung 590.
Trachea, Erkrankung bei Influenza 1278; Tuberkuloseinfektion 497.
Tracheotomie bei Diphtherie 937.
Trachombacillus Müller, Bez. zum Influenzabacillus 1296.
Tränenkanal, Actinomyces in 333; Leprabacillen in 851; Streptotricheen in 271, 334, 386.
Traubenzucker, Verhalten des Soorpilzes gegen 50; des Sporotrichum 241.
Traubenzuckeragar, Wachstum von: Actinomyces 316; Bac. pseudotuberculosis 777; Diphtheriebacillen 948; Rhinosklerombacillen 1247; Streptothrix Madurae 369, 372; Sporotrichum 246.
Traubenzuckerbouillon, Wachstum von: Actinomyces 316; Bac. pseudotuberculosis rodentium 777; Bac. pyocyaneus 1188; Diphtheriebacillen 946; Sporotrichum 228.
Traubenzuckergelatine, Wachstum des Sporotrichum 228.

Trauma, Bedeutung für Entstehung von Lepra 886, von Tuberkulose 501, 531, 692.
Trichloräthylen zur Entfernung des Tuberkelbacillenwachses 671.
Trichloressigsäure bei Diphtherieimmunisierung 1019.
Trichobakterien 269.
Trichomyceten, pathogene 267, 334, im Tränenkanal 271; bei Zoonosen 273; in Gehirnabszessen 277; bei Dysenterie 288; bei Lungenerkrankungen 279, 285—287.
Trichophytie, Definition, geograph. Verbreitung 82; klinische Erscheinungen 93; pathol. Histologie 94; Immunität und Allergie 114; Artenfrage 83; Diagnose 117; Prognose 118; Prophylaxe 119; disseminierte 108; tropische 110; der Wimpern 113; im Gehörgang 113; bei Tieren 63, 97, 113.
Trichophytin 115, 117.
Trichophytiepilze, allgem. Morphologie und Biologie 97; spezielle Varietäten 99.
Trichophyton acuminatum 100
—albigena 111.
—cerebriforme, ectothrix, neoendothrix, microides, plicata 103.
—crateriforme 102.
—cruris, Perneti 111.
—endothrix 100.
—faviforme album u. discoides 105, 106.
—faviforme ochraceum 105, 107.
—gypseum, caninum, equinum, rosaceum, vinosum 104.
—Mansoni 112.
—pseudocrateriforme 113.
—verrucosum 105.
—violaceum 102.
Trichosporie 131; klinische Erscheinungen 132; Haarbefunde, Pilzvarietäten 133; Diagnose 135.
Trichosporon giganteum 133.
—ovale, ovoides, Beigeli 134.
Trikresol, Diphtheriegiftkonservierung durch 968; Wirkung auf Rotzbacillen 1098.
Trinkgeschirre, Tuberkuloseübertragung durch 507.
Trocken-Tuberkuline 442.
Trocknung s. „Eintrocknung“.
Trommelfell, Pilzansiedelungen auf 34.
Tröpfcheninfektion bei Lepra 851; bei Tuberkulose 507.
Tryphophyton-Tuberkulin nach Rosenbach 627.
Trypsin, Wirkung auf Tuberkulin 554, 584.
Tuba Eustachii als Eintrittspforte des Actinomyces 330, der Diphtheriebacillen 937.
Tubera der Haut bei Lepra 868.
Tuberaceen 17.
Tuberkel 391; Histologie 481.
Tuberkelbacillen, Morphologie 395; Färbungsverfahren 395, 416; Vitalfärbung 400; Kern und Hülle, „Sporen“ 401; Faden- und Keulenbildung, Verzweigung 405, granuläre Form 401; -Splitter 395, 403; Chemie 430; kulturelles Verhalten 419; Biologie 444; Giftbildung 437; Giftwirkungen 493; Resistenz 446; Variabilität der Arten 470; sogen. atypische Stämme 471; Unterscheidung der verschiedenen Typen 451; Typus humanus 459; Typ. bovin. 453 (s. auch „Perlsuchtbacillen“); Typus gallinaceus 465 (s. auch „Hühnertuberkulosebacillen“); Tierpathogenität 455, 461, 471; bei Kaltblütern 469 (s. auch „Kaltblütertuberkelbacillen“); Nachweis in Auswurf 409, im Blut 412, in Faeces 413, in Gewebsschnitten 414; durch den Tierversuch 415; Vererbung 519 (germinative Uebertragung 521, placentare 522); Latenz im Organismus 492; Extrakte zu Immunisierungszwecken 667; Fettsubstanzen der Tuberkelbacillen als Tuberkulin 626; Wirkung bei Kaltblütern 746, 751, 758, 763.
Tuberkeltoxin nach Häntgens 628.
„Tuberkulinatmen“ nach Tuberkulinbehandlung 602.
Tuberkuline 439; T.A. 442; T.O. 443; T.R. 443, 668; Darstellung 440, 551; spezifische Wirkung 440, 557; Giftigkeit der verschiedenen Präparate 441; albumosefreie 442, 592; aus Perlsucht- und Geflügeltuberkelbacillen 441, 622; aus säurefesten Bacillen 624; nach Denys 620; nach Beranek 621; T.C., T. V., T. L. 617, 618; entfettete 625; nach Klebs 625; andere Präparate 626; Cl. nach Calmette 627; nach v. Ruck 628; Prüfung 442; Geschichtliches über die Anwendung beim Menschen 549; Ueberimpfindlichkeit gegen Tuberkulin bei Immunisierung 678, 692; Wirkung bei Leprösen 559, 836, 838, 887, 903, 908, 913.
Tuberkulindiagnostik beim Menschen 560; — subkutane 561; Technik 561; Dosierung der Präparate 562; Obduktionskontrollen 566; lokale Reaktionen 566; — kutane 570; Technik 572; histol. Bild der Impfpapel 574; Verhalten der Säuglinge 575; Obduktionskontrollen 576; — perkutane 577; Stichreaktion 579; — konjunktivale 581; — innere Verabreichung 583; auf anderen Schleimhäuten 584; — Kontraindikationen 565.

Tuberkulindiagnostik bei Haustieren 703; Reaktionen 706, 711, 715; Unterschiede zwischen Human- und Bovin-Präparaten 709, 713; Herstellung und Prüfung der Präparate 713, 714; Bedeutung 712; bei schutzgeimpften Rindern 710.
Tuberkulinsäure 434.
Tuberkulinstationen für Tuberkulinnachbehandlung 589.
Tuberkulintherapie 585; Verwendung von Alttuberkulin 586, Neutuberkulin (Bacillenemulsion) 591, albumosefreiem Tuberkulin 592; ambulatorische Behandlung 593; Kontraindikationen 594; Wahl der Präparate 596; Kriterien der Heilerfolge 599; Art der Heilungsvorgänge 600, 603; Wirkung auf das morphol. Blutbild 615; bei progressiver Paralyse 615.
Tuberkuloalbumin 585.
Tuberkulol 443, 618.
Tuberkulolyse 666.
Tuberkulonastin 432.
Tuberkuloplasmin 443, 628.
Tuberkuloprotein und -sozin 625.
Tuberkulosamin 434.
Tuberkulose des Menschen, Geschichtliches 391; Histologie und pathologische Anatomie 481; Pathologie 486; Mischinfektionen 487, 1281, 1283; Infektionswege im Tierexperiment 488, beim Menschen 493; Infektionsquellen für Humantypus 502, für Bovintypus der Erreger 510; Heredität, fötale Infektion 517; Erblichkeit vom Standpunkt der Mortalitätsstatistik 524; Disposition 525; Infektionsgefahren 532; Stäubcheninfektion 503, 506; Tröpfcheninfektion 507; geogr. Verbreitung 535; Ausrottung 536; spezifische Prophylaxe 694; Erfolge der Serumtherapie bei chirurgischer 683; Beziehungen der Lepra zur 838, 841, 882; Tuberculosis verrucosa cutis 473, 493, 511; s. auch „Lupus", „Lungentuberkulose" usw.
— bei Haustieren s. „Perlsucht".
— bei Kaltblütern s. „Kaltblütertuberkulose".
Tuberkulose-Antikörper 685.
Tuberkulose-Immunität 660, 687; Wirkungsbereich 662; Ursachen 664; aktive Immunisierung von Tieren mit abgetöteten Erregern 667, durch Verfütterung 671, mit avirulenten säurefesten Bacillen 672; passive Immunisierung 674, mit Normalserum 674, mit spezifischem Serum 675, 680, 682; in Beziehung zur Tuberkulinüberempfindlichkeit 678, 692.
Tuberkulo-Thyminsäure 435.
Tuberkulo-Sero-Vaccine nach Meyer 629.
Tuberkuloseserum 675; nach Maragliano 680; nach Marmorek 682; nach Ruppel & Rickmann 678.
Tuberkulo-Toxoidin nach Ishigami 630.
Tuberkulose-Vaccins nach v. Behring 616.
Tuberkulozidin Klebs 625.
Tuberoidkapseln 585.
Tübinger Methode der Rinder-Tuberkulose-Immunisierung 731.
Tulaselaktin 443, 618, 677.
Tumoren, Beziehungen der Sproßpilze zu 190.
Tussis convulsiva s. „Keuchhusten".
Typhlitis actinomycotica 323.
Typhus, Zulässigkeit der Tuberkulinanwendung bei 565.
Typhusbacillen, Wirkung der Pyocyanase auf 1197, 1199.
Typhustoxin, Wirkung auf menschliche Haut 559.
Tyrosinase in Tuberkulin 553.

U.

Ubiquitätsfrage beim Tuberkelbacillus 503.
Ueberempfindlichkeit bei Lepra 901; bei Rotz 1169; bei Sporotrichose 236; gegen Tuberkulin 612, 686, 692; Uebertragung letzterer von der Mutter auf das Kind 612; bei Tuberkulintherapie 586.
Uebergangsformen zwischen Tuberkelbacillen verschiedener Typen 471.
Ulcus corneae serpens, Wirkung der Pyocyanase bei 1200.
— cruris, Erfolge der Tuberkulintherapie 597.
— molle 1218; klinische Pathologie 1220; mikroskopische Befunde 1226; Immunitätsreaktionen 1234.
Ulzeration, tuberkulöse der Haut 493.
Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin infolge Tuberkulinbehandlung 604.
Unterernährung, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 530.
Unterhautzellgewebe, Erkrankung bei Aktinomykose 327, 340, bei Lepra 868; Verhalten der Tuberkelbacillen im 488.
Untersuchungsmaterial, Entnahme und Versendung bei Diphtherie 990.
Uredineen 18.
Urethra, Pyocyaneusinfektion der 1209; Tuberkulinreaktion der 584.
Urin s. „Harn".

Urogenitalapparat, Influenzabacillen im 1281.
Urogenitaltuberkulose 499; Tuberkulindiagnostik 569; Tuberkulintherapie 597.
Uschinskysche Lösung, Wachstum der Diphtheriebacillen 952, der Tuberkelbacillen 428.
Ustilagineen 18.
Uterus, Aktinomykose 346; Leprabacillen im 852.

V.

Vagina, Erkrankung durch: Actinomyces 346; Leptothrixpilze 290; Soorpilz 53, 57; Tuberkelbacillen 489; Leprabacillen im Sekret der 852.
— Reaktion auf Tuberkulin 577, 584.
Vakuolen im Bac. fusiformis 1005, im Leprabacillus 807.
Vakuumtuberkulin nach Spengler 623.
Vaccination (Schutzpockenimpfung), Lepraübertragung durch 847.
Vaccinationstherapie bei Diphtherie 938; bei Lepra 913; mit Pyocyaneusvaccine 1199.
Vaccinevirus, Wirkung der Pyocyaneuslipoide auf 1198.
Variabilität des Bac. pyocyaneus 1186; des Diphtheriebacillus 940; des Leprabacillus 806; des Tuberkelbacillus 470, 471.
Variola, Beziehung der Sproßpilze zur 194.
Vegetationen, adenoide, Tuberkelbacillen in 496.
Verdünnungsvorschrift für Tuberkulinlösungen 561.
Vereiterung des Tuberkels bei Tuberkulinbehandlung 601.
Vererbung der Lepra 861; der Tuberkulose 517, 524.
Verkalkung der Actinomycesdrusen 304.
Verkäsung im Tuberkel 484; von tuberkulösen Herden inf. Tuberkulinbehandlung 600.
Verkehr, Bedeutung für Lepraausbreitung 843.
Verletzungen s. „Wunden".
Verrukom, sporotrichotisches 244.
Versilberungsmethoden bei Färbung der Leprabacillen 809, der Tuberkelbacillen 389.
Verstümmelungen durch Lepra 870.
Verticillium, Mycelstränge bei 5.
— Graphii 30.
Verzweigungen bei: Actinomyces 309; Diphtheriebacillen 941; Trichomyceten 267; Leprabacillen 806, 808; Rotzbacillen 1078; Tuberkelbacillen 405, 465.
Vesuvin bei Färbung von: Actinomyces 308; Diphtheriebacillen 943; Leprabacillen 808; Tuberkelbacillen 396.
Vibrio Metschnikoff, Immunisierung gegen 850.
Virulenz der: Diphtheriebacillen 962; Leprabacillen 850; Rotzbacillen 1114; Tuberkelbacillentypen 471, 474.
Virus fixe, Wirkung der Pyocyaneuslipoide auf 1198.
Vita sexualis, Bedeutung für Tuberkuloseübertragung 499, 502.
Vögel, Empfänglichkeit für Bac. pyocyaneus 1201; Diphtheriebacillen 960; Favus 81, 82; Kaltblütertuberkelbacillen 759; Schimmelpilze 33, 41; Soor 53; Trichophytiepilze 105; Tuberkelbacillen des Typ. human. 464, 465, des Typ. bovin. 457, des Typ. gallin. 466, 469.
— Immunisierung gegen Rotz 1106.
— Vorkommen von Pseudotuberkulose bei 777, 779.
Vogeldiphtherie in Beziehung zur Diphtherie des Menschen 982.
Vogeltuberkelbacillen s. „Hühnertuberkelbacillen".
Volutin (Meyer) 617.
Vulva, Diphtherie 938, 959, 975; Tuberkulose 500.

W.

Wachs im Tuberkelbacillus 432.
Waisenhäuser, Tuberkulosemorbidität in 518.
Waldmaus, Empfänglichkeit für Rotz 1112.
Waldschnecken, Tuberkulose-Versuche an 751.
Wanderzellen, Verhalten bei Tuberkulose 482, 483, 685.
Wanzen als Lepraüberträger 854, 855.
Wäsche als Infektionsquelle bei: Diphtherie 982; Lepra 853; Tuberkulose 504.
Waschwasser, Leprabacillen in 853.
Wasser als Nahrungsstoff für Pilze 12.
— Vorkommen bzw. Resistenz von: Bac. pyocyaneus 1186, 1206; Diphtheriebacillen 955; Influenzabacillen 1272; Leprabacillen 853; Pseudotuberkelbacillen 777; Rotzbacillen 1101; säurefesten Bacillen 412.
— Wachstum des Actinomyces in 314.
Wassermannsche Reaktion bei Lepra 830, bei tuberkulinbehandelten Paralytikern 616.
Wasserstoffsuperoxyd bei Anreicherung der Tuberkelbacillen 410; bei Darstellung der Tuberkelbacillen 397.
— Wirkung auf: Diphtheriebacillen 954, 1019; auf Rotzbacillen 1097; auf Tuberkelbacillen 449.

Weißsche Färbung der Tuberkelbacillen 399, 402, 404.
Werkstätten, Tuberkuloseübertragung in 534.
Wertbestimmung des Tuberkulins 555.
Wirbellose, Tuberkuloseversuche an 751.
Wirbelsäule, Aktinomykose der 329, 331, 346.
Wohnung als Infektionsquelle für Diphtherie 987; für Lepra 854; für Tuberkulose 504, 530, 533.
Wolf, Empfänglichkeit für Rotz 1109.
Wühlratte, Empfänglichkeit für Rotz 1112.
Wunden als Eintrittspforten für: Bac. pyocyaneus 1186; Actinomyces 322, 328; Diphtheriebacillen 975; Leprabacillen 847; Tuberkelbacillen 493, 502, 531.
Würmer, Kaltblütertuberkelbacillen bei 763.
Wurmfortsatz-Entzündung s. „Appendicitis".
Wurmkrankheiten der Rinder, Tuberkulinreaktion bei 717.
Wurstwaren, Tuberkelbacillengehalt 515.
Wurzellager der Actinomycesdrusen 312.

X.

Xanthoproteinreaktion, Verhalten des Tuberkulins 555.
Xerosebacillen als Symbionten der Influenzabacillen 1271.

Z.

Zähne, kariöse als Eintrittspforten für: Actinomyces 322; Leptothrix 290; Tuberkelbacillen 494.
Zahnfleisch als Eintrittspforte für Actinomyces 318, 328; für Tuberkelbacillen 489, 494.
— Vorkommen von fusiformen Bacillen auf 1008; von Ulcus molle auf 1221.
Zedernöl, Wirkung auf Rotzbacillen 1096.
Zellvermehrung im Tuberkel 483.
Zentralnervensystem, Erkrankung bei: Blastomykose 178; Lepra 879, 888; Rotz 1076.
Ziege, Empfänglichkeit für: Actinomyces 316, 324; Bac. pyocyaneus 1201; Diphtheriegift 1027; Lepra 828; Pseudotuberkulosebacillen 777, 779, 786, 787; Rotzbacillen 1107; Streptotricheen 275, 276; Trichophytiepilze 114; Tuberkelbacillen des Typus humanus 464, 465, 472, des Typus bovinus 455, 456, des Typus gallinaceus 468.
— Gewinnung von Tuberkuloseserum bei 675, 676, 679.
— Immunisierung gegen Diphtherie 1023, 1027; gegen Tuberkulose 673.
— Normaltemperatur 711.
— Tuberkulinprobe bei Tuberkulose der 711, 714.
Ziegenblut-Nährböden für Keuchhustenbacillen 1303.
Ziegenpassagen, Wirkung auf humane Tuberkelbacillen 472.
Ziegenserum, Anwendung bei Tuberkulose 675.
Ziehlsche Färbung der Tuberkelbacillen 396, 416.
Zieselmaus, Empfänglichkeit für Rotzbacillen 1112.
Zinksalze, Diphtheriegiftfällung durch 965; Wirkung auf Rotzbacillen 1095—1097.
Zirkulationsapparat, Veränderungen bei Rotz 1074, 1104.
Zooglöabildung bei Leprabacillus 807, 877; beim Soorpilz 61.
Zoonosen, Streptotricheen bei 273.
Zoosporen bei Hyphenpilzen 10.
Zornnatter, Verhalten der Säugetiertuberkelbacillen in der 474.
Züchtungsmethoden für Pilze 13.
Zuckerkrankheit, Einfluß auf Tuberkulosedisposition 531.
Zuckernährböden, Wachstum der: Diphtheriebacillen 951; Hautpilze 65; Pyocyaneusbacillen 1188; Soorpilze 50; Sporotrichumpilze 226, 241, 246; Streptotricheen 277.
Zunge, Erkrankung durch: Actinomyces 320, 322, 325, 328, 329, 336, 347; Leptothrix 289; Schimmelpilze („schwarze Z.") 38; Tuberkelbacillen 494.
Zygomyceten 1, 16.
Zygosporenbildung der Hyphenpilze 6, 10.
Zymonema 168.
Zwerchfell, Aktinomykose 346.
Zwischenwirte für Leprabacillen 854.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4297.



